



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 46797

(13) C2

(51) 6 A61K35/36

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПАНТОКРИНУ

1

2

(21) 98052292

(22) 06 05 1998

(24) 17 06 2002

(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р.

(72) Борщевська Марина Іллівна, Жебровська Філя Іванівна, Зінченко Олександр Анатолійович

(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФАРМАК"

(56) UA, 14449, C1, 1997

UA, 14451, C1, 1997

RU, 2063235, C1, 1996

(57) 1 Спосіб одержання пантокрина, що включає екстракцію подрібнених пантів спиртом, підкисленням оцтовою кислотою, розділення спиртового екстракту на фракції, відгонку екстрагенту, обезжирення екстракту органічним розчинником з наступною його відгонкою, введення консерванту в одержаний концентрат, розчинення концентрату в воді для ін'єкцій, введення в одержаний розчин активованого вугілля в кількості 0,2% від об'єму розчину з наступною його фільтрацією і ампулюванням, який відрізняється тим, що панти подрібнюють до розміру частинок 1 – 3 мм, розділення на фракції здійснюють методом ультрафільтрації, обезжирення екстракту проводять ефіром або гек-

саном, або циклогексаном, або сумішшю ефіру і циклогексану, як консервант використовують деканетоксин в кількості 0,05 – 0,1%, перед введенням активованого вугілля в водний розчин концентрату додатково вводять ацидин або гліцин до pH 3,0 - 4,5

2 Спосіб одержання пантокрина по п 1, який відрізняється тим, що обезжирення екстракту ефіром проводять 4 рази, причому двічі при співвідношенні 1 2 і по одному разу при співвідношеннях 1 1,5 і 1 1

3 Спосіб одержання пантокрина по п 1, який відрізняється тим, що обезжирення екстракту гексаном або циклогексаном проводять 4 рази при співвідношенні 3 1

4 Спосіб одержання пантокрина по п 1, який відрізняється тим, що обезжирення екстракту сумішшю ефіру і циклогексану проводять тричі, причому двічі при співвідношенні екстракт суміш = 1 4, один раз при співвідношенні 1 5, а потім один раз ефіром при співвідношенні 1 (4-5)

5 Спосіб одержання пантокрина по п 4, який відрізняється тим, що суміш ефіру і циклогексану двічі використовують при співвідношенні компонентів 1 1, і один раз - при співвідношенні 1 5

Винахід відноситься до медицини і хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до способу одержання пантокрина з пантів

Відомий спосіб одержання біологічно активних речовин з пантів, який полягає в тому, що сирі панти очищають від шкірного покриву, заморожують, подрібнюють, ліофільно висушують і розтирають до порошкоподібного стану, після чого екстрагують біологічно активні речовини підкисленою до pH 2,0 - 6,5 водою, потім вводять етанол до концентрації 30 - 60%, одержану суміш витримують при температурі 4 - 20°C, потім суміш ділять на рідку фракцію-спиртовий екстракт біологічно активних речовин і осад [1]

Відомий спосіб одержання пантокрина рідкого шляхом подрібнення пантів до розміру частинок 0,5 - 20мм і екстракції пантів після вилучення шкірного покриву марала, ізюбра або оленя плямис-

того 50% етиловим спиртом і 0,5% оцтовою кислотою і настоювання одержаного екстракту на протязі 6 діб [2]

Відомий спосіб одержання пантокрина з пантів, який полягає в видаленні шерстяного покриву з пантів марала, ізюбра або плямистого оленя, подрібненні сухих пантів вальцюванням до частинок розміром 5 - 10мм з повторним подрібненням до частинок не більших 0,1мм, обробкою подрібненої сировини розчином 50% етилового спирту і 0,5% оптової кислоти з наступною фільтрацією на протязі 2 - 3 годин [3]

Відомий спосіб одержання пантокрина з пантів марала, ізюбра і плямистого оленя, який здійснюється шляхом подрібнення на дезінтеграторі або кисткодробилці в пантову дрібку макропомолу в середовищі рідкого азоту після попереднього розпилення на диски завтовшки 3 - 5см або 10 - 15см

(13) C2

(11) 46797

(19) UA

Потім пантову дрібку, тричі по 72 години, екстрагують 50% водноспиртовим розчином з періодичним перемішуванням (по 5 хвилин через кожну годину), після чого одержаний екстракт фільтрують і фасують [4].

Відомий спосіб одержання пантокрину, який включає очистку і подрібнення пантів, екстракцію підготовленої сировини 50% водноспиртовим розчином і оцтовою кислотою при pH 3,0 - 3,5 при співвідношенні сировина екстрагент 1 (10 - 12) на протязі 10 - 12 годин, настоювання одержаного екстракту при кімнатній температурі на протязі 14 - 16 годин, фільтрацію розчину з наступним його нагріванням до 60 - 70°C на протязі 30 хвилин, відстоювання на холоді на протязі 24 годин, декантацію освітленого розчину і фільтрацію осаду, очищення об'єднаного розчину з 0,2% активованого вугілля, фільтрацію і розфасовку цільового продукту [5].

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб одержання пантокрину, який включає, екстракцію подрібнених пантів етиловим спиртом, підкислення оцтовою кислотою (4 екстракції по 6 годин), відстоювання одержаного спиртового екстракту при 4 - 8°C на протязі 10 - 15 діб, внаслідок чого проходить випадання низькомолекулярної фракції, фільтрацію екстракту на протязі 2 годин, випарення екстракту під вакуумом в струмі азоту на протязі 6 - 8 годин, обезжирювання (11 разів) одержаного продукту ефіром при співвідношенні концентрат ефір = 2,2 : 1 і 3,1 : 1 на протязі 24 годин, відгонку ефіру з наступним додаванням в концентрат консерванту-фенолу, розбавлення концентрату водою для ін'єкцій, внесення в одержаний розчин сорбенту - активованого вугілля в кількості 0,2% від об'єму розчину, фільтрацію розчину пантокрину, спочатку через друк-фільтр, а потім на установці стерилізуючої фільтрації, ампулювання розчину пантокрину для ін'єкцій [6].

До недоліків прототипу і аналогів слід віднести тривалість, складність і громіздкість технологічних процесів одержання цільових продуктів за рахунок багатократних стадій екстракції, відстоювання при низьких температурах, очистки продукту складними системами розчинників, що в кінцевому рахунку призводить до подорожчання цільового продукту.

В основу винаходу поставлено завдання створення такого способу одержання пантокрину з пантів, який за рахунок сукупності і послідовності стадій, режимів і параметрів дозволив би досягти спрощення і скорочення часу проведення технологічного процесу, одержати препарат, який відповідає вимогам науково-технічної документації.

Поставлене завдання вирішується тим, що в спосіб одержання пантокрину, що включає екстракцію подрібнених пантів спиртом, підкисленням оцтовою кислотою, розділення спиртового екстракту на фракції, відгонку екстрагента, обезжирювання екстракту органічним розчинником з наступною його відгонкою, внесення консерванту в одержаний концентрат, розчинення концентрату у воді для ін'єкцій, внесення в одержаний розчин активованого вугілля в кількості 0,2% від об'єму розчину з наступною його фільтрацією і ампулюванням - згідно винаходу панти подрібнюють до розміру частинок - 1 - 3мм, розділення на фракції

здійснюють методом ультрафільтрації, обезжирення екстракту проводять ефіром або гексаном, або сумішшю ефіру і циклогексану, в якості консерванту використовують декаметоксин в кількості 0,05 - 0,1%, а в водний розчин концентрату вводять ацидін або гліцин до pH 3,0 - 4,5, при цьому обезжирення екстракту ефіром проводять чотири рази, а саме, 2 рази при співвідношенні 1 : 2 і по одному разу при співвідношеннях 1 : 1,5 і 1 : 1, обезжирення екстракту гексаном або циклогексаном проводять 4 рази при співвідношенні 3 : 1, обезжирення екстракту сумішшю ефіру і циклогексану проводять тричі, а саме, два рази при співвідношенні екстракт-суміш 1 : 4, один раз при співвідношенні 1 : 5, а потім один раз ефіром при співвідношенні 1 : 4 (4 - 5), причому суміш ефіру і циклогексану двічі використовують при співвідношенні компонентів 1 : 1 і один раз - при співвідношенні 1 : 5.

Технічний результат, одержуваний в результаті здійснення винаходу, полягає в зменшенні кількості і зниженні трудомісткості стадій, скороченні часу виконання процесу, в повному і економічному використанні сировини.

Приводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1

50кг очищених і подрібнених до розмірів частинок 1мм пантів змішують з 200л спирту, підкисленого оцтовою кислотою (1 : 4). Одержану масу при перемішуванні нагрівають до 75°C і екстрагують на протязі 3 годин, після чого перемішування зупиняють, масу охолоджують до 20°C, а одержаний екстракт зливають в збірник. Потім в аналогічних умовах проводять другу екстракцію, додаючи до пантів, що залишились у реакторі, 100кг спирту, підкисленого оцтовою кислотою. Одержаний екстракт зливають. Аналогічно другий проводять третю і четверту екстракції. Одержані екстракти пантів об'єднують і піддають ультрафільтрації для виділення низькомолекулярної фракції, з якої на роторному випарюванні відганяють спирт, екстракт зливають. Аналогічно другий проводять третю і четверту екстракції. Одержані екстракти пантів об'єднують і піддають ультрафільтрації для виділення низькомолекулярної фракції, з якої на роторному випарюванні відганяють спирт, одержуючи концентрат. Одержаний концентрат двічі очищають від ліпідної фракції ефіром при співвідношенні 1 : 2, потім проводять третю очистку при співвідношенні 1 : 1,5 і четверту очистку при співвідношенні 1 : 1. З очищеного концентрату відганяють ефір, а потім вводять декаметоксин до вмісту 0,05%. Одержаний концентрат пантокрину розбавляють водою для ін'єкцій в співвідношенні 1 : 100, добавляють ацидін до pH 3,0 і активоване вугілля в кількості 0,2% від об'єму і перемішують на протязі 30 хвилин. Одержаний розчин фільтрують на друк-фільтр, потім на установці стерилізуючої фільтрації, після чого одержаний цільовий продукт - пантокрин для ін'єкцій - ампулюють в асептичних умовах.

Приклад 2

50кг очищених і подрібнених до розмірів частинок 2мм пантів змішують з 225л спирту, підкисленого оцтовою кислотою (1 : 4,5). Одержану масу

при перемішуванні нагрівають до 78°C і екстрагують на протязі 3 годин, після чого перемішування зупиняють, масу охолоджують до 25°C, а одержаний екстракт зливають в збірник. Потім в аналогічних умовах проводять другу екстракцію, додаючи до пантів, що залишились в реакторі, 112кг спирту, підкисленого оцтовою кислотою. Одержаний екстракт зливають. Аналогічно другий проводять третю і четверту екстракції. Одержані екстракти пантів об'єднують і піддають ультрафільтрації для виділення низькомолекулярної фракції, з якої на роторному випарювачі відганяють спирт, одержуючи концентрат. Одержаний концентрат чотирижиди очищають від ліпідної фракції циклогексаном при співвідношенні 3 : 1. З очищеного концентрату відганяють циклогексан, а потім вводять декаметоксин до вмісту 0,075%. Одержаний концентрат пантокрину розбавляють водою для ін'єкцій в співвідношенні 1 : 150, додають ацидін до pH 4,0 і активоване вугілля в кількості 0,2% від об'єму і перемішують на протязі 30 хвилин. Одержаний розчин фільтрують на друк-фільтрі, потім на установці стерилізуючої фільтрації, після чого одержаний цільовий продукт-пантокрин для ін'єкцій, ампулюють в асептичних умовах.

Приклад 3

50кг очищених і подрібнених до розмірів частинок 3мм пантів змішують з 250л спирту, підкисленого оцтовою кислотою (1 : 5). Одержану масу при перемішуванні нагрівають до 80°C і екстрагують на протязі 3 годин, після чого перемішування зупиняють, масу охолоджують до 30°C, а одержаний екстракт зливають в збірник. Потім в аналогічних умовах проводять другу екстракцію, додаючи до пантів, що залишились в реакторі, 125кг спирту, підкисленого оцтовою кислотою. Одержаний екстракт зливають. Аналогічно другий проводять третю і четверту екстракції. Одержані екстракти пантів об'єднують і піддають ультрафільтрації для виділення низькомолекулярної фракції, з якої на роторному випарювачі відганяють спирт, одержуючи концентрат. Одержаний концентрат двічі очищають від ліпідної фракції сумішшю ефіру і циклогексану (1 : 1) при співвідношенні концентрат : суміш = 1 : 4, потім проводять третю очистку сумішшю ефіру і циклогексану (1 : 5) при співвідношенні концентрат : суміш = 1 : 5, після чого проводять четверту очистку ефіром при співвідношенні концентрат : ефір = 1 : 4. З очищеного концентрату відганяють циклогексан і ефір, а потім вводять декаметоксин до вмісту 0,1%. Одержаний концентрат пантокрину розбавляють водою для ін'єкцій в співвідношенні 1 : 200, додають ацидін до pH 4,5 і активоване вугілля в кількості 0,2% від об'єму і, перемішують на протязі 30 хвилин. Одержаний розчин фільтрують на друк-фільтрі, потім на установці стерилізуючої фільтрації, після чого одержаний цільовий продукт-пантокрин для ін'єкцій, ампулюють в асептичних умовах.

Приклад 4

50кг очищених і подрібнених до розмірів частинок 3мм пантів змішують з 250л спирту, підкисленого оцтовою кислотою (1 : 5). Одержану масу при перемішуванні нагрівають до 80°C і екстрагують на протязі 3 годин, після чого перемішування зупиняють, масу охолоджують до 30°C, а одержаний екстракт зливають в збірник. Потім в аналогічних умовах проводять другу екстракцію, додаючи до пантів, що залишились в реакторі, 125кг спирту, підкисленого оцтовою кислотою. Одержаний екстракт зливають. Аналогічно другий проводять третю і четверту екстракції. Одержані екстракти пантів об'єднують і піддають ультрафільтрації для виділення низькомолекулярної фракції, з якої на роторному випарювачі відганяють спирт, одержуючи концентрат. Одержаний концентрат двічі очищають від ліпідної фракції сумішшю ефіру і циклогексану (1 : 1) при співвідношенні концентрат : суміш = 1 : 4, потім проводять третю очистку сумішшю ефіру і циклогексану (1 : 5) при співвідношенні концентрат : суміш = 1 : 5, після чого проводять четверту очистку ефіром при співвідношенні концентрат : ефір = 1 : 4. З очищеного концентрату відганяють циклогексан і ефір, а потім вводять декаметоксин до вмісту 0,1%. Одержаний концентрат пантокрину розбавляють водою для ін'єкцій в співвідношенні 1 : 200, додають ацидін до pH 4,5 і активоване вугілля в кількості 0,2% від об'єму і, перемішують на протязі 30 хвилин. Одержаний розчин фільтрують на друк-фільтрі, потім на установці стерилізуючої фільтрації, після чого одержаний цільовий продукт-пантокрин для ін'єкцій, ампулюють в асептичних умовах.

Приклад 5

Потім в аналогічних умовах проводять другу екстракцію, додаючи до пантів, що залишились в реакторі, 125кг спирту, підкисленого оцтовою кислотою. Одержаний екстракт зливають. Аналогічно другий проводять третю і четверту екстракції. Одержані екстракти пантів об'єднують і піддають ультрафільтрації для виділення низькомолекулярної фракції, з якої на роторному випарювачі відганяють спирт, одержуючи концентрат. Одержаний концентрат 4-рази очищають від ліпідних фракцій гексаном при співвідношенні 3 : 1, потім проводять третю очистку при співвідношенні 1 : 1,5 і четверту очистку при співвідношенні 1 : 1. З очищеного концентрату відганяють гексан, а потім вводять декаметоксин до вмісту 0,1%. Одержаний концентрат пантокрину розбавляють водою для ін'єкцій в співвідношенні 1 : 250, додають гліцин до pH 3,0 і активоване вугілля в кількості 0,2% від об'єму і перемішують на протязі 30 хвилин. Одержаний розчин фільтрують на друк-фільтрі, потім на установці стерилізуючої фільтрації, після чого одержаний цільовий продукт-пантокрин для ін'єкцій, ампулюють в асептичних умовах.

Приклад 5 здійснюють аналогічно прикладу 3, але четверту очистку ефіром проводять при співвідношенні концентрат : ефір = 1 : 4,5.

Приклад 6 здійснюють аналогічно прикладу 3, але четверту очистку ефіром проводять при співвідношенні концентрат : ефір = 1 : 5.

Взаємозв'язок і послідовність технологічних операцій способу, що заявляється, підбір режимів і параметрів забезпечує виконання поставленого в винаході завдання. Подрібнення сировини до розмірів частинок значень, що заявляються, є оптимальним для досягнення максимального виходу цільового продукту (1 - 3мм) при більших розмірах частинок не повністю екстрагується і йде в відходи цінна сировина, при подрібненні сировини до частинок менших тих значень, що заявляються, спостерігається порушення структури діючих речовин, поява мілкодисперсної зависі в процесі екстракції і при послідовних стадіях, що в кінцевому рахунку веде до втрат продукту, зниження його специфічної активності і якості.

Екстракція сировини спиртом, підкисленим оцтовою кислотою, кількість екстракцій і порядок їх проведення визначені експериментально і забезпечують повне і комплексне вилучення фізіологічно активних сполук різної природи - вільних амінокислот, ліпідів, вуглеводів, нуклеотидних компонентів, пептидів, мікроелементів.

Розділення одержаного екстракту на фракції (низько - і високомолекулярну) методом ультрафільтрації значно скорочує час проведення цієї стадії в порівнянні з відстоюванням на холоді 2 - 3 години проти 10 - 15 діб.

Використання в якості обезжирюючих речовин ефіру, циклогексану, гексану або суміші ефіру і циклогексану є оптимальним, так як саме в цих розчинниках і саме в такій їх кількості і послідовності використання забезпечується повне вилучення ліпідної фракції, присутність якої негативно впливає на якість цільового продукту. Використання в якості консерванту декаметоксину цілком обгрунтоване, так як концентрат пантокрину, який

включає комплекс фізіологічне активних сполук (пептиди, вуглеводи, нуклеотиди і ін.), є сприятливим середовищем для розпліднення мікроорганізмів. Використання протимікробного засобу- декаметоксину, є ефективним способом забезпечення норм мікробіологічної чистоти ін'єкційного розчину пантокрину. Використання в прототипі з цією метою фенолу недостатньо ефективне, окрім того фенол є токсичною сполукою. Традиційні консерванти ніпагін і ніпазол погано розчинні в водяних середовищах і можуть бути причиною утворення мілко дисперсної зависі в ін'єкційному розчині пантокрину.

Введення ацидіну або гліцину в якості стабілізатора ін'єкційного розчину пантокрину є обґрунтованим, так як від їх присутності і концентрації залежить швидкість утворення дисперсної фази в препараті. При низькому їх вмісті підлопичний розпад збільшується, при більш високому - зменшується.

При значеннях рН розчину нижче 3,0 з'являються побічні ефекти в вигляді болісності при ін'єкціях і подразнюючої дії пантокрину, при рН більше 4,5 погіршується стабільність фізіологічне активного комплексу препарату.

Використання активованого вугілля в якості сорбенту баластових речовин в кількості, що заявляється, традиційне і є достатнім і необхідним для виконання цієї функції. Двохкратна фільтрація розчину пантокрину (груба і тонка) забезпечує відповідність цільового продукту вимогам НТД до ін'єкційних розчинів.

Таблиця

Порівнювальний аналіз способу, що заявляється, і прототипу

| Спосіб-прототип | Спосіб, що заявляється |
|--|---|
| 1 Одержання спиртового екстракту з пантів (розмір частинок 3 - 30мм), чотири екстракції по 6 годин | 1 Одержання спиртового екстракту з пантів (розмір частинок 1 - 3мм), 4 екстракції по 3 години |
| 2 Відстоювання спиртових екстрактів при 4 - 8°C до розділення фракцій (10 - 15 діб) | 2 Ультрафільтрація спиртових екстрактів (2 - 3 години) |
| 3 Фільтрація після відстоювання (2 години) | 3 Відгонка спирту на ротаторному випарювачі (2 - 3 години) |
| 4 Відгонка спирту в вакуумвипарному апа- | 4 Очистка від ліпідної фракції (обезжирення), |

| | |
|---|--|
| раті в струмі азоту (6 - 8 годин) | 4 Обробки ефіром або гексаном, або сумішшю ефіру і циклогексану |
| 5 Очистка від ліпідної фракції (обезжирення), 11 обробок ефіром (24 години) | 5 Відгонка органічних розчинників |
| 6 Відгонка ефіру (1 - 2 години) | 6 Введення консерванту-декаметоксину |
| 7 Введення консерванту - фенолу | 7 Розчинення концентрату в воді для ін'єкцій |
| 8 Розчинення концентрату в воді для ін'єкцій | 8 Введення в розчин ацидіну або гліцину до рН 3,0 - 4,5, а потім активованого вугілля в кількості 0,2% |
| 9 Введення в розчин активованого вугілля в кількості 0,2% | 9 Фільтрація розчину (груба і тонка) |
| 10 Фільтрація розчину (груба і тонка) | 10 Ампулювання ін'єкційного розчину пантокрину |
| 11 Ампулювання ін'єкційного розчину пантокрину | |
| Загальний час проведення способу - 18 діб | Загальний час проведення способу - 2,5 діб |

Таким чином, спосіб, що заявляється, одержання пантокрину в порівнянні з прототипом і аналогами більш короткий в часі проведення, має меншу кількість трудомістких стадій, більш економічний за рахунок зниження енерговитрат і повного використання сировини. Окрім того, він дозволяє одержати пантокрин для ін'єкцій в одному технологічному циклі.

Література

- 1 Патент РФ № 2054292, кл. А61К35/32 Оpubл 20.02.96, Бюл. № 5
- 2 Іванов В. І., Сошнякіна М. П. Панти і пантокрин - Чита, 1991
- 3 Патент РФ № 2045269, кл. А61К35/32 Оpubл 10.10.95, Бюл. № 28
- 4 Промисловий регламент на виробництво пантокрину, Мінмебіопрм, Московський ендокринний завод, 1986
- 5 Патент України № 10473, кл. А61К35/32, Оpubл 25.12.96, Бюл. № 4
- 6 Промисловий регламент виробництва пантокрину, Хабаровський ХФЗ, 1987

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 - 20 - 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 - 32 - 71