



УКРАЇНА

(19)

(II)

9043 « С1

UA

III)5 A 61 K 31/00

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПЛЕКСНОГО БАКТЕРІЙНОГО ПРЕПАРАТУ

1

(20)94311449,04.08.93

(21)5016276/SU

(22)02.12.91

(46) 30.09.96. Бюл. № 3

(56) Руководство по вакцинно-сывороточно-муделу. Л., 1978, 150.

(71) Київський державний інститут удосконалення лікарів

(72) Григор'єв Олександр Вячеславович,
Знаменський Володимир Олексійович,
Клевцов Василь Миколайович

(73) Григор'єв Олександр Вячеславович (UA)

(57) Способ получения комплексного бактериального препарата аутохтоиноного штамма путем соединения микроорганизма с основой, отличающийся тем, что в качестве основы используют активированный уголь, поверхность частиц которого соединяют с микробными клетками в концентрации на 1 мм² 2,1 • 10³ - 1,0 • 10⁵, при этом активированный уголь используют в виде порошка с размером частиц менее 30 мкм.

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано в медицине и ветеринарии.

Прототипом является способ получения комплексного бактериального препарата аутохтонного штамма путем соединения микроорганизма с основой [V]. Однако при рекомендуемом способе применения и дозировке в качестве лечебного средства он не обеспечивает в достаточной степени антагонистическую противoinфекционную активность, уровень приживляемости микроорганизмов на тканях, обладает сравнительно низкой биодоступностью (попадание в место, где препарат оказывает лечебный эффект).

Задачей настоящего изобретения является повышение качества препарата за счет улучшения антиинфекционной и эубиотической активности (биодоступности, приживляемости на тканях, антагонистического действия).

Указанная задача решена за счет того, что в известном способе получения комп-

лексного бактериального препарата аутохтонного штамма путем соединения микроорганизма с основой, согласно настоящему изобретению, в качестве основы используют активированный уголь, поверхность частиц которого соединяют с микробными клетками в концентрации на 1 мм² 2,1 • 10³ - 1,0 • 10⁵, при этом активированный уголь используют в виде порошка с размером частиц менее 30 мкм.

Согласно совокупности признаков разложения и закрепление микроорганизмов на поверхности слизистых может осуществляться только при достижении их поверхностной концентрации 2,1 • 10³ - 1,0 • 10⁵ на 1 мм² тканей или объемной концентрации 10⁸ - 10¹⁰ и выше микробных клеток на 1 Мл.

Учитывая, что создание необходимой минимальной объемной концентрации для размножения микроорганизмов на слизистых практически достичь не представляется возможным, авторы разработали способ создания локальной (точечной) концентрации микробных клеток, позволяющий обес-

С

О
4
W

О

печить на отдельных участках слизистой не-обходимую поверхностную концентрацию. Для этого в качестве основы использован активированный уголь с размером частиц менее 30 мкм. Частица угля указанных размеров способны конгломерировать микробные клерки между собой или образовывать комплексы клеток, закрепленных на поверхности частиц. При их максимальном насыщении микробными клетками и введении в организм в местах взаимодействия частиц угля со слизистой обеспечивается достаточная поверхностная локальная концентрация. Частицы угля более 30 мкм на слизистых не задерживаются и во взаимодействие с ней не вступают.

Создание поверхностной локальной концентрации микроог«зчизмов на угольных частицах $2,1 \cdot 10^3$ - $1,0 \cdot 10^5$ микробных клеток на 1 мм может быть достигнуто путем взаимодействия определенного количества угля, имеющего соответствующую поверхность, которая зависит от размера часщ, количества микробных клеток, способных покрыть поверхность угля с заданной поверхностной концентрацией. Превышение дозы микробных клеток не снижает ка* зство комплекс його биопрепарата, ио является экономически пе выгодным.

Способ осуществляется следующим образом. Порошковидный уголь, состоящий из частиц размером до 30 мкм смешивают с микробными клетками аутохтонных или вакцинных штаммов микроорганизмов в соотношении о, угля и $1,0 \cdot 10^9$ - $3,0 \cdot 10^9$ клеток. Полученную смегч выдерживают при температуре $4-10^\circ\text{Г}$ в иение 20-40 минут при постоянной виб; зЦии. Далее смесь разбавляют физиологическим раствором хлористого натрия (0,9%) в соотношении 1:1, перенося в емкости, в которых полученный биопрепарат подвергают лиофильной сушке, соответствующей режиму сушки бактериальных препаратов.

Изобретение иллюстрируется следующими приме¹***.*

Пример 1.

Обоснование антиинфекционной активности. У белых крыс воспроизводят сальмонеллезную инфекцию путем одноразового 5 введения сальмонелл. На третий день после заражения и о течение двух последующих дней четырем группам животных вводят комплексные и коммерческие биопрепараты, содержащие пограничные значения по-10 аврхностных концентраций ($2,1 \cdot 10^3$ и $1,0 \cdot 10^5$) микробных клеток на 1 мм^2 угля. Одна группа зараженных жи ютных является контрольной.

Проводят высеv гомогенате слизистых 16 на питательные среды и подсчитывают количество выросших сальмонелл. Результаты приведены о таблице 1.

Пример 2. Обоснование уровня приживляемости.

20 Определяют уровень приживляемости аутохтонных микроорганизмов в кишечнике у здоровых людей при введении комплексных биопрепаратов, включающих уголь с частицами менее 30 мкм и более 30 мкм (30-50) 25 и микробные клетки с пограничным значением поверхностных концентраций ($2,1 \cdot 10^3$ и $1,0 \cdot 10^5$). В качестве контроля используют коммерческие бактериальные препараты, вводимые а аналогичных объемных концен-30 трациях ($1,0 \cdot 10^9$ и $3,0 \cdot 10^9$). На протяжении 5 суток двукратно проводят посев кала для выявления количества вводимых микроорганизмов. Предварительно у всех волонтеров проводят исследование кала на 35 содержание нормальной микрофлоры кишечника.

Результаты приведены в таблице 2.

Использование изобретения позволит 40 повысить эффективность коррекции дисбиоза. Как видно из приведенных данных табл.1 и 2 настоящее изобретение дает возможность получить препарат с высокой антиинфекционной и зубиотической 45 активностью.

Таблица 1

Антиинфекционная активность коммерческих и комплексных биопрепаратов в отношении сальмонелл

Показатель	Группы животных, которым вводили комплексные и для биопрепараты коммерческие						
	Биопрепарат, со- держ. лактобак- терии (повер. концент. $1,0 \cdot 10^5$ микр. кл./мм ² и активир. уголь типа АУВМ	Биопрепарат, со- держ. лактобак- терии (повер. концент. $1,0 \cdot 10^5$ микр. кл./мм ² и активир. уголь типа КАУ	Биопрепарат, со- держ. кишечн. палочки повыш. концент. $2,1 \cdot 10^3$ микр. кл./мм и активир. уголь типа АУВМ	Биопрепарат, со- держ. кишечн. палочки повыш. концент. $1,0 \cdot 10^3$ микр. кл./мм и активир. уголь типа КАУ	Коммерч. лакто- бактерин $3,0 \cdot 10^9$ микр. кл. в 1 см ³	Коммерч. коли- бактерин $1,0 \cdot 10^9$ микр. кл. в 1 см ³	Контрольная группа заражен- ных животных
Высеваемость сальмонелл из слизистой ки- шечника крыс после трехкрат- ного введения	0	0	$0,3 \cdot 10^*$	$1,0 \cdot 10^*$	$4,2 \cdot 10^*$	$1,8 \cdot 10^*$	$2,3 \cdot 10^*$

Таблица 2

Высеваемость кишечных палочек и микробактерий и* фекалий человека в зависимости от вида примененного препарата и акспозмции (микробные клетки/1 г фекалий)

Вид препарата содержащего в качестве основы активированный уголь типа КАУ	До введения препарата	Время после введения препарата * суток	
		2	5
Препарат, содержащий лактобактерии $2,1 \cdot 10^3$ микр кл /мм ² Лактобактерин коммерч $1 \cdot 10^{10}$ * микр кл /см ³ Препарат, содержащий кишечные палочки $1 \cdot 10^5$ микр кл /мм ² Колибактерин коммерч $3,0 \cdot 10^9$ микр кл/см ³	-	$10^{10} \text{ТМ} - 60 \cdot 10^{10} \text{Т}^{\text{О}}$ $9 \cdot 10^7 \text{Т} \text{ О } 10^8 - 9,0 \cdot 10^8$ $7 \cdot 10^6$	$8,0 \cdot 10^8 - 9,0 \cdot 10^8$ $7 \cdot 10^7 \text{З.О}^{\text{Ю}} -$ $5 \cdot 10^8 \text{М}^{\text{В}} 2 \cdot 10^8$
Контроль лактобактерий Контроль кишечных палочек	$6,0 \cdot 10^7 \pm 30$ $4,0 \cdot 10^8 \pm 0,8$		

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор Л. Лівріц

Замовлення 4538

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, КиТв-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101