



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36640 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 35/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З СЕЛЕЗІНКИ ССАВЦІВ

1

2

(21) а200702624

(22) 12.03.2007

(24) 10.11.2008

(46) 10.11.2008, Бюл.№ 21, 2008 р.

(72) КАРПЕНКО ЛІЛІЯ АНАТОЛІВНА, UA, ДІХТЯ-РЬОВ СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, UA

(73) ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ", UA

(57) 1. Спосіб одержання лікарського засобу з селезінки ссавців, що включає розморожування, подрібнення селезінки, екстракцію, очищення екстракту та консервацію готового продукту, який відрізняється тим, що екстракцію селезінки здійснюють водним розчином натрію хлориду (0,8-1,0) % або водним розчином натрію хлориду (0,8-1,0) % з додаванням ніпагіну 0,1% або 0,05% ніпагіну та 0,02% ніпазолу при співвідношенні екстрагента і сировини (1:(8-10)), очищення екстракту здійснюють шляхом відокремлення екстракту від мезги центрифугуванням з подальшою ультрафільтрацією, а консервацію готового продукту здійснюють додаванням аскорбінової кислоти, натрію сульфату та натрію піросульфату.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що після ультрафільтрації здійснюють ліофілізацію екстракту до одержання сухого продукту.

Корисна модель відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до розробки способів одержання лікарських засобів з селезінки ссавців.

Відомий спосіб одержання засобу з адаптогенною та протипроменевою дією з тваринної сировини, зокрема, з селезінки великої рогатої худоби, який здійснюється таким чином. Свіжу або свіжоморожену селезінку очищують від жирової плівки та подрібнюють. До отриманої маси додають воду при співвідношенні сировина-екстрагент (1:3)-(1:6). Суміш піддають впливу безперервного ультразвукового випромінювання на протязі 45хв. Відділяють екстракт від мезги сировини за допомогою центрифугування. Отриманий екстракт піддають діалізу з величиною молекулярної маси 25000-50000 та ліофілізують. Одержують цільовий продукт в сухому вигляді. Вихід біологічно активних речовин складає 5,4% від ваги сировини [1].

Відомий спосіб одержання засобу, що має антитоксичну і радіопротекторну активність з селезінки великої рогатої худоби, який здійснюють таким чином. Селезінку подрібнюють, до отриманої маси додають 65-75% спирто-водний розчин при співвідношенні сировина-екстрагент (1:3)-(1:6). Суміш піддають впливу безперервного ультразвукового випромінювання. Відділяють екстракт від мезги сировини за допомогою центрифугування. Спирт етиловий відганяють до водного залишку під вакуумом при нагріванні до температури 45°C. При цьому отримують водний екстракт з підвищеною

концентрацією цільового продукту, який фільтрують. Одержаний очищений екстракт піддають ліофілізації. Отримують цільовий продукт в сухому вигляді [2].

Відомий спосіб одержання лікарського препарату імунокоригуючої дії на основі клітинної суспензії, який готують з нативних або кріоконсервованих гемопоетичних клітин ембріональної печінки та /або селезінки (використовують, зокрема, для лікування цукрового діабету). Кількість ядровміщуючих клітин становить від 5 до $90 \times 10^6 \text{ мл}^{-1}$, кількість колоніютворюючих одиниць грануломоцитарного ряду від 20 до $80 \times 10^3 \text{ мл}^{-1}$, кількість колоніютворюючих одиниць бластів - від 0,5 до $9 \times 10^3 \text{ мл}^{-1}$, кількість ранніх попередників гемопоезу - від 1 до $9 \times 10^6 \text{ мл}^{-1}$. Зокрема, при кріоконсервуванні клітинна суспензія додатково містить диметилсульфоксид у кількості від 3 до 10% [3].

Відомий спосіб одержання лікарського препарату імунозамінної дії на основі клітинної суспензії, який готують з нативних або кріоконсервованих гемопоетичних клітин ембріональної печінки та/або селезінки (використовують, зокрема, для лікування синдрому набутого імунодефіциту (ВІЛ-інфекції). Кількість ядровміщуючих клітин становить від 5 до $200 \times 10^6 \text{ мл}^{-1}$, кількість колоніютворюючих одиниць грануломоцитарного ряду від 20 до $200 \times 10^3 \text{ мл}^{-1}$, кількість колоніютворюючих одиниць бластів - від 0,5 до $10 \times 10^3 \text{ мл}^{-1}$, кількість ранніх попередників гемопоезу - від 1 до $20 \times 10^6 \text{ мл}^{-1}$. Зокрема, при кріоконсервуванні клітинна суспензія

(13) U

(11) 36640

(19) UA

зія додатково містить диметилсульфоксид у кількості від 3 до 10% [4].

Відомий спосіб виробництва препарату „Спленін”, який полягає в обробці селезінки великої рогатої худоби шляхом заморожування, подрібнення, екстракції селезінки в умовах псевдозрідженого шару, очищенні та консервуванні екстракту [5].

Відомий спосіб одержання препарату „Спленопід” для лікування важких форм гнійно-септичних і аутоімунних захворювань. Спосіб включає мітогенну стимуляцію клітин тканини селезінки в процесі її відмивання, гомогенізацію органу, руйнування клітин заморожуванням-розморожуванням і ультразвуковою обробкою, відділення екстракту і його ультрафільтрацію через фільтри 50000Да. До ультрафільтрату додають желатиноль і розчин гентаміцину, розливають у флакони і піддають ліофілізації [6].

Відомий спосіб одержання тканинних препаратів. Спосіб включає витримування тканин селезінки здорових молодих тварин в умовах зниженої температури протягом 6-7 днів, гомогенізацію, екстрагування гомогенізату 0,9% розчином хлориду натрію в співвідношенні 1:10, фільтрацію екстракту і його стерилізацію. На другий, четвертий і шостий день витримування тканини піддають дії іонами, концентрація яких 200-400 тис. в 1см^3 , протягом 25-40хв [7].

Відомий спосіб одержання препарату з селезінки ембріонів великої рогатої худоби, що володіє імунотонізуючою, антиплексичною і репаративною дією. Спосіб включає заморожування і автоліз селезінки, гомогенізацію, двократну екстракцію гомогенату 0,9% розчином хлориду натрію і заморожування. Потім проводять відділення білкової фракції шляхом ультрафільтрації з послідовним застосуванням мембран, що мають величини межі затримання по молекулярній масі 50000 і 5000, і до одержаного діалізату додають консервант - етиловий ефір параоксibenзойної кислоти [8].

Відомий спосіб одержання імуностимулятора з селезінки, який здійснюють таким чином. Селезінку великої рогатої худоби заморожують, гомогенізують, піддають екстракції розчином 1,0М фосфатного буфера з подальшим центрифугуванням і очищенням методом ультрафільтрації і сорбції на гельфосфаті кальцію. Потім сорбент обробляють розчином 60мМ фосфатного буфера з подальшою рідинною хроматографією і елюцією цільового продукту розчином 0,01М фосфатного буфера. Цільовий продукт піддають стерилізуючій фільтрації і ліофілізують [9].

Відомий спосіб одержання біологічно активного засобу для нормалізації фізіологічного стану. Спосіб здійснюють таким чином. Роздільно подрібнюють тканини печінки і селезінки, гомогенізують, фільтруванням рідкої фракції виділяють екстракт, а кров сепарують, формені елементи і плазму об'єднують з екстрактом печінки і селезінки, додають мед і змішують при наступному співвідношенні компонентів, мас. ч.: екстракт з печінки 0,04, екстракт з селезінки 0,01, формені елементи крові і плазма 0,05, мед 0,9, потім одержану суміш фільтрують [10].

Відомий спосіб одержання порошку селезінки свині, який здійснюють таким чином. Організм свині-донора стимулюють препаратами ксеноселезінки або введенням протягом 7-8 днів в щоденний раціон свіжої свинячої селезінки три рази на день, або шляхом внутрішньом'язового введення препарату „Спленопід” протягом 3 днів в дозі 6-12мг. Після виділення свіжу свинячу селезінку гомогенізують, проводять заморожування в низькотемпературному холодильнику, сублімаційне висушування і фасування [11].

Найбільш близьким до заявляемого є спосіб одержання спленіну з селезінки великої рогатої худоби, який здійснюють таким чином. Свіжоморожену селезінку (540кг) розморожують та піддають процесу автолізу на протязі 120-144год при кімнатній температурі, після чого очищують сировину від жиру, подрібнюють. Екстракцію спленіну проводять дихлоретаном при співвідношенні сировина-екстрагент 1:2 на протязі не більше 6 діб при температурі 20°C, залишають для відстоювання. Суміш при відстоюванні поділяється на два шари: верхній - відпрацьована селезінка (мезга), нижній - дихлоретановий екстракт спленіну, який відділяють від мезги за допомогою фільтрації під вакуумом. Одержаний дихлоретановий екстракт у кількості 721л упарюють під вакуумом при перемішуванні та нагріванні до температури 45°C до отримання кінцевого об'єму екстракту 12,3л, який переносять в ділительну лійку, додають 5,88л петролейного ефіру, перемішують 2хв, після чого додають 7,61л 70% спирту етилового. Після відстоювання та розділення фаз нижній шар (водно-спиртову фракцію) відокремлюють та повторно оброблюють петролейним ефіром. До ефірної фракції додають 4,0л 70% етилового спирту, перемішують, відстоюють, відділяють водно-спиртову фазу та об'єднують з основним очищеним водно-спиртовим екстрактом. Від одного завантаження отримують 12,0л водно-спиртового екстракту спленіну, який упарюють під вакуумом при температурі 45°C до отримання водного екстракту (3,6кг). До водного екстракту спленіну додають 0,13кг натрію хлориду до отримання 0,9% його вмісту в екстракті, збовтують до повного розчинення натрію хлористого та витримують в холодильній камері на протязі 14год при температурі 6°C. Осад, що утворився після висолювання, відфільтровують. Очищений водний екстракт спленіну (3,75л), розводять фізіологічним розчином до об'єму 12,35л, додають спирт етиловий при перемішуванні. Отриманий розчин спленіну порційно в кюветах піддають опроміненню ртутно-кварцевою лампою на протязі 15хв. Для формування готового продукту одержаний розчин спленіну витримують в термошафі при температурі $(28\pm 2)^{\circ}\text{C}$ на протязі 5 діб, після чого проводять двократну фільтрацію, отримують 13,5л очищеного розчину спленіну (субстанції), який передають на ампулювання [12].

До недоліків способу-прототипу слід віднести наступне:

- низький вихід цільового продукту;
- складність, тривалість (більше 430 годин), значні енергоємність та трудомісткість технологічного процесу;

- використання у великій кількості шкідливих для організму та оточуючого середовища розчинників: дихлоретану, діетилового ефіру та спирту етилового;

- наявність стадії автолізу - стадії розкладання білків тваринної сировини на повітрі, яка тривалий термін (від 5 до 6 діб) забруднює оточуюче середовище;

- термічна обробка напівпродуктів на стадіях упарювання екстрактів (дихлоретанового та водно-спиртового), яка призводить до розкладання біологічно-активних речовин.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення способу одержання з селезінки ссавців лікарського засобу шляхом використання необхідних технологічних стадій та операцій в такій послідовності та взаємозв'язку і з такими режимами та параметрами, які б забезпечили спрощення та скорочення технологічного процесу, зменшення його енергоємності та трудомісткості без забруднення екологічного стану оточуючого середовища, а також отримання препарату, який має той самий спектр та рівень специфічної активності без токсичних та алергізуючих властивостей.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання лікарського засобу з селезінки ссавців включає розморожування, подрібнення селезінки, екстракцію, очищення екстракту та консервацію готового продукту, відповідно до корисної моделі, екстракцію селезінки здійснюють водним розчином натрію хлориду (0,8-1,0) % або водним розчином натрію хлориду (0,8-1,0) % з додаванням ніпагіну 0,1% або 0,05% ніпагіну та 0,02% ніпазолу при співвідношенні екстрагента і сировини (1:(8-10)), очищення екстракту здійснюють шляхом відокремлення екстракту від мезги центрифугуванням з подальшою ультрафільтрацією, а консервацію готового продукту здійснюють додаванням аскорбінової кислоти, натрію сульфату та натрію піросульфату.

Поставлена задача вирішується також тим, що у способі, відповідно до корисної моделі, після ультрафільтрації здійснюють ліофілізацію екстракту до одержання сухого продукту.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі, полягає в підвищенні виходу цільового продукту, спрощенні та скороченні технологічного процесу, зменшенні його енергоємності та трудомісткості при забезпеченні чистоти екологічного стану оточуючого середовища.

Наводимо конкретні приклади здійснення корисної моделі.

Приклад 1. Заморожену селезінку великої рогатої худоби (19кг - 8 завантажень) розморожують шляхом витримування сировини при кімнатній температурі на протязі 12год до одержання температури у масі сировини 0°C. Розморожену селезінку очищають від жирової капсули. Селезінку подрібнюють на електром'ясорубці та отримують напівпродукт у вигляді суспензії. Як екстрагент використовують водний розчин з вмістом 0,8% натрію хлориду. Подрібнену селезінку (1,8кг - одне завантаження) завантажують в екстрактор, додають 14,4л екстрагента (співвідношення сировини

та екстрагента становить 1:8), перемішують на протязі 5хв. Одержану суспензію витримують в холодильній камері при температурі 4°C на протязі 1год. Загальний час екстракції становить 1,5год. Відокремлення екстракту від мезги здійснюють за допомогою центрифугування при температурі 4°C на протязі 40хв. Подальше очищення екстракту здійснюють на ультрафільтраційній установці. Отримують 112,0л продукту, який стабілізують, додаючи до ультрафільтрату аскорбінову кислоту, натрію сульфат та натрію піросульфат у кількості 0,15%, 0,1% та 0,1% від об'єму ультрафільтрату відповідно. Готовий продукт зливають у збірники, герметизують та передають на ампулювання.

Приклад 2. Заморожену селезінку великої рогатої худоби (19кг - 8 завантажень) розморожують шляхом витримування сировини при кімнатній температурі на протязі 13год до одержання температури у масі сировини 1°C. Розморожену селезінку очищають від жирової капсули. Як екстрагент використовують водний розчин з вмістом 1,0% натрію хлориду та 0,1% ніпагіну. Селезінку подрібнюють на електром'ясорубці та отримують напівпродукт у вигляді суспензії. Подрібнену селезінку (1,8кг - одне завантаження) завантажують в екстрактор, додають 16,2л екстрагента (співвідношення сировини та екстрагента становить 1:9), перемішують на протязі 6хв. Одержану суспензію витримують в холодильній камері при температурі 5°C на протязі 1год. Загальний час екстракції становить 1,3год. Відокремлення екстракту від мезги здійснюють за допомогою центрифугування при температурі 4°C на протязі 30хв. Подальше очищення екстракту здійснюють на ультрафільтраційній установці. Отримують 126,0л продукту, який стабілізують, додаючи до ультрафільтрату аскорбінову кислоту, натрію сульфат та натрію піросульфат у кількості 0,2%, 0,1% та 0,1% від об'єму ультрафільтрату відповідно. Готовий продукт зливають у збірники, герметизують та передають на ампулювання.

Приклад 3. Заморожену селезінку великої рогатої худоби (19кг - 8 завантажень) розморожують шляхом витримування сировини при кімнатній температурі на протязі 14год до одержання температури у масі сировини 2°C. Розморожену селезінку очищають від жирової капсули. Селезінку подрібнюють на електром'ясорубці та отримують напівпродукт у вигляді суспензії. Як екстрагент використовують водний розчин з вмістом 0,8% натрію хлориду, 0,05% ніпагіну та 0,02% ніпазолу. Селезінку подрібнюють на електром'ясорубці та отримують напівпродукт у вигляді суспензії. Подрібнену селезінку (1,8кг - одне завантаження) завантажують в екстрактор, додають 18,0л розчину екстрагента (співвідношення сировини та екстрагента становить 1:10), перемішують на протязі 5хв. Одержану суспензію витримують в холодильній камері при температурі 4°C на протязі 1год. Загальний час екстракції становить 1,5год. Відокремлення екстракту від мезги здійснюють за допомогою центрифугування при температурі 4°C на протязі 40хв. Подальше очищення екстракту здійснюють на ультрафільтраційній установці. Отримують 140,0л продукту, який стабілізують, додають

чи до ультрафільтрату аскорбінову кислоту, натрію бісульфіт та натрію піросульфит у кількості 0,15%, 0,1% та 0,1% від загального об'єму ультрафільтрату відповідно. Готовий продукт зливають у збірники, герметизують та передають на ампулювання.

Приклад 4. Заморожену селезінку великої рогатої худоби (19кг - 8 завантажень) розморожують шляхом витримання сировини при кімнатній температурі на протязі 15год до одержання температури у масі сировини 3°C. Розморожену селезінку очищають від жирової капсули. Селезінку подрібнюють на електром'ясорубці та отримують напівпродукт у вигляді суспензії. Як екстрагент використовують водний розчин з вмістом 1,0% натрію хлориду. Селезінку подрібнюють на електром'ясорубці та отримують напівпродукт у вигляді суспензії. Подрібнену селезінку (1,8кг - одне завантаження) завантажують в екстрактор, додають 14,4л розчин екстрагента (співвідношення сировини та екстрагента становить 1:8), перемішують на протязі 10хв. Одержану суспензію витримують в холодильній камері при температурі 4°C на протязі 1год. Загальний час екстракції становить 1,5год. Відокремлення екстракту від мезги здійснюють за

допомогою центрифугування при температурі 4°C на протязі 20хв. Подальше очищення екстракту здійснюють на ультрафільтраційній установці. Готовий продукт розливають в ампули і ліофілізують.

Способом, що заявляється, отримують лікарський засіб, який регулює метаболічні процеси, нормалізує зміни азотистого обміну, виявляє імуностимулюючу дію, який застосовується в формі ін'єкцій як засіб для лікування та профілактики токсикозів ранніх строків вагітності, недостатності функцій паразитоподібних залоз (гіпопаратиреоз), при захворюваннях, які супроводжуються пригніченням імунної системи (злоякісні новоутворення, туберкульоз та ін.). Лікарський засіб, що заявляється, являє собою безбарвну або жовтуватого кольору рідину з характерним запахом або порошок білого або кремуватого кольору і містить у своєму складі комплекс біологічно активних речовин: низькомолекулярні пептиди, нуклеїнові кислоти та їх компоненти, вільні амінокислоти, ліпіди та мікроелементи.

Порівняльний аналіз технологічних стадій та їх тривалості заявляемого способу і способу-прототипу наведений у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз технологічних стадій та їх тривалості заявляемого способу і способу-прототипу

| Спосіб-прототип | | Заявляє мий спосіб | |
|--|-------------------------|---|-------------------------|
| Назва стадії | Тривалість стадії (год) | Назва стадії | Тривалість стадії (год) |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. Розморожування селезінки. | 14,0 | 1. Розморожування селезінки | 14,0 |
| 2. Автоліз селезінки | 130,0 | 2. Очищення від жирової капсули | 0,5 |
| 3. Очищення від жирової капсули | 11,0 | 3. Приготування екстрагента: водного розчину натрію хлориду та антимікробного засобу | 5,0 |
| 4. Подрібнення селезінки | 1,0 | 4. Подрібнення селезінки | 1,0 |
| 5. Екстракція селезінки дихлоретаном | 144,0 | 5. Екстракція селезінки підготовленим екстрагентом | 1,5 |
| 6. Відокремлення екстракту від мезги фільтрацією під вакуумом | 0,6 | 6. Відокремлення екстракту від мезги центрифугуванням | 0,7 |
| 7. Упарювання дихлоретанового до водного екстракту | 8,0 | 7. Ультрафільтрація екстракту | 6,0 |
| 8. Очищення водного екстракту спленіну петролейним ефіром та спиртом етиловим | 2,0 | 8. Стабілізація готового продукту (ультрафільтрату) | 1,5 |
| 9. Упарювання спирто-водного до водного екстракту спленіну | 2,0 | | |
| 10. Висолювання з водного екстракту натрію хлоридом | 14,0 | | |
| 11. Фільтрація осаду | 0,5 | | |
| 12. Розведення водного екстракту фізіологічним розчином, консервування спиртом етиловим | 0,2 | | |
| 13. Опромінення ртутно-кварцевою лампою | 0,4 | | |
| 14. Формування готового продукту | 120,0 | | |
| Загальна тривалість процесу | 447,7год | Загальна тривалість процесу | 30,2год |
| Вихід становить: з 540кг сировини отримують 13,5л готового продукту Сухий залишок становить 1% | | Вихід становить: з 19кг сировини отримують 142,0л готового продукту; Сухий залишок становить 2% | |

Технологічний процес заявляемого способу одержання лікарського засобу має такі переваги у порівнянні зі способом-прототипом:

- підвищення виходу готового продукту;
- селективне (вибірне) здобування біологічно активних речовин з сировини завдяки підбраному складу екстрагента;
- зменшення кількості технологічних стадій майже у 2 рази, а тривалості технологічного процесу одержання цільового продукту - у 14,8 разів;
- зменшення енергоємності та трудомісткості;
- відсутність шкідливих для організму людини та для екології розчинників: дихлоретану, діетилового ефіру та етилового спирту;
- відсутність стадії автолізу - тривалої (здійснюється на протязі 5-6 діб) стадії розкладання білків тваринної сировини на повітрі, яка забруднює оточуюче середовище;
- відсутність стадії висолювання, на якій відбуваються втрати біологічно активних сполук;
- відсутність стадій упарювання дихлоретану та водного спирту під вакуумом при температурі 40-50°C, які призводять до значних втрат цільового продукту;
- отримання готового продукту з високою активністю та стерильністю завдяки визначеним необхідним умовам здійснення очищення екстракту шляхом ультрафільтраційного процесу (зокрема, підібраним розмірам поруватості фільтру), який дозволяє одночасно з баластними речовинами звільняти екстракт від бактерій, вірусів та пірогенних сполук;
- стабілізація готового продукту завдяки підбраному якісному та кількісному складу стабілізаторів та антиоксидантів.

Взаємозв'язок та послідовність технологічних операцій заявляемого способу, підбір режимів і параметрів (температура, іонна сила розчину, тривалість циклу та ін.) повністю забезпечують виконання поставленого завдання.

Як екстрагент використовують водний розчин натрію хлориду (0,8-1,0) % або натрію хлориду (0,8-1,0) % та ніпагіну 0,1% або замість ніпагіну - суміш ніпагіну 0,05% та ніпазолу 0,02%, у підібраних співвідношеннях, які забезпечують оптимальні умови екстракції. Концентрація натрію хлориду (0,8-1,0) % обумовлена необхідністю створення ізотонічності ін'єкційної лікарської форми, що важливо при парентеральному введенні лікарського засобу в організм людини.

Якісні та кількісні дані відносно консервантів (або консерванту), які входять до складу екстрагента (ніпагін або суміш ніпагіну з ніпазолом) обумовлені необхідністю дотримання норм мікробної чистоти на протязі усіх стадій технологічного процесу, що позитивно впливає на вихід, термін зберігання та застосування кінцевого продукту. При використанні консервантів (консерванту) в кількості, менше заявляємих значень, не достатньо проявляється антимікробна дія, а в кількості, більше заявляємих значень - виявляється їх токсичність.

Заявляемі співвідношення сировини та екстрагента (1:(8-10) визначені експериментально. При кількості екстрагента менше заявляємих значень спостерігається зниження швидкості та повноти

екстракції фізіологічно активних речовин; при використанні екстрагента в кількості більше заявляємих значень відбувається розбавлення розчину за основними діючими речовинами, що негативно впливає на подальші стадії та знижує вихід цільового продукту.

Термін екстракції (1год 20хв - 1год 30хв) дорівнює терміну завершення процесу агрегації нерозчинного клітинного матеріалу та баластних речовин з одночасним переходом в екстракт розчинних фракцій пептидів та інших біологічно активних сполук. При тривалості екстракції менше заявляемого терміну не встигає повністю пройти процес агрегації. Збільшення терміну процесу екстракції вище заявляемого значення призводить до переходу в екстракт токсичних домішок.

Відокремлення екстракту від мезги за допомогою підібраних умов та режиму центрифугування дозволяє уникнути значних втрат цільового продукту.

Температурний фактор значно впливає на активність речовин білкової природи, до яких відносяться біологічно активні сполуки лікарського засобу, що отримують по заявляемому способу. Основні технологічні процеси в заявляемому способі проводяться при знижених температурах, зокрема, при (6+2) °C, при якій небажані процеси, що можуть проходити в екстракті (окислення, протеоліз, розкладання, осмолення та ін.), значно уповільнюються. При підвищенні температури вище 20°C до екстракту переходять супутні домішки, які не мають фізіологічної активності.

Експериментально визначені режими та параметри проведення ультрафільтраційного процесу для отримання готового продукту з високою активністю та стерильністю, зокрема, завдяки підібраним розмірам поруватості фільтру (10A), що дозволяє одночасно з баластними речовинами звільняти екстракт від бактерій, вірусів та пірогенних сполук.

Лікарський засіб, отриманий по заявляемому способу, являє собою комплекс речовин, що містить, головним чином, низькомолекулярні пептиди, ліпіди, нуклеїнові кислоти, вільні амінокислоти та мікроелементи. Наявність в цих молекулах функціональних груп з рухливим атомом водню може привести до втрати біологічної активності за рахунок окислення препарату під дією кисню повітря з утворенням продуктів розкладу. Для отримання лікарського засобу, стабільного при зберіганні та використанні, в очищений екстракт додають стабілізатори (натрію сульфід, натрію піросульфід) та антиоксидант (аскорбінову кислоту). Вони відповідають необхідним вимогам: запобігають процесам окислення розчину лікарського засобу киснем повітря, мають ефективність при малих концентраціях, нешкідливість у припустимих дозах та хорошу розчинність, а також володіють антимікробною дією і використовуються як консерванти для ін'єкційних розчинів.

Проведені обмежені клінічні дослідження лікарського засобу, який одержують за заявляемим способом, з метою визначення ефективності та безпечності препарату, що має імунomodulatory

та дезінтоксикуючу дію у хворих цукровим діабетом типу 1 та типу 2.

На підставі даних клінічних досліджень імунomodуючу ефективність лікарського засобу (отриманого за заявляємим способом) при лікуванні хворих цукровим діабетом оцінюють як помірно-високу. Підтверджується дезінтоксикаційна ефективність препарату. По сукупності даних препарат є безпечним у застосуванні, тому що відсутні побічні явища.

Таким чином, заявляємий спосіб одержання лікарського засобу з селезінки ссавців у порівнянні зі способом-прототипом має наступні переваги: підвищення виходу цільового продукту, спрощення та скорочення технологічного процесу, зменшення його енергоємності та трудомісткості при збереженні чистоти екологічного стану оточуючого середовища.

Література:

1. Патент Российской Федерации №2142284, кл. А61К35/28. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения" от 10.12.1999.

2. Патент України №27540, кл. А61К35/28. Оpubл. 15.09.2000, бюл. „Промислова власність”, 2000, №4.

3. Заявка на видачу патенту України на Корисна модель №94020324, кл. А61К35/407. Оpubл. 29.09.1995, бюл. „Промислова власність”, 1995, №3.

4. Заявка на видачу патенту України на Корисна модель №94061620, кл. А 61 К 35/407. Оpubл.

29.09.1995, бюл. "Промислова власність", 1995, №3.

5. Патент України №75736, кл. А61К35/28, А61К35/42, С07Н19/20, С07К1/00. Оpubл. 15.05.2006, бюл. „Промислова власність”, 2006, №5.

6. Патент Российской Федерации №2152219, кл. А61К35/28, А61К38/02. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения" от 10.07.2000.

7. Патент Российской Федерации №2153343, кл. А61К35/28. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения" от 27.07.2000.

8. Патент №ЕА4788, кл. А61К35/48; А61К35/54; А61Р37/02; А61Р43/00; А61К35/48; А61Р37/00; А61Р43/00. Оpubл. 26.08.2004.

9. Патент Российской Федерации №2033796, кл. А61К35/28. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения" от 30.04.1995.

10. Патент Российской Федерации №2164142, кл. А61К35/14, А61К35/407, А61К35/28, А61К35/64. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения" 20.03.2001.

11. Патент Российской Федерации №2192264, кл. А61К35/28. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения" 10.11.2002.

12. Промисловий регламент на виробництво спленіну-субстанції (ПР 64-34-36-90). Міністерство медичної промисловості. Київське виробниче хіміко-фармацевтичне об'єднання "Дарниця" (прототип).