



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11)

14 514 (13) U1

(51) МПК

A61K 9/127 (2000.01)

A61K 31/00 (2000.01)

(12) ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21), (22) Заявка: 2000102001/20, 27.01.2000

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.01.2000

(46) Опубликовано: 10.08.2000

Адрес для переписки:

193318, Санкт-Петербург, ул. Подвойского,
д.14, корп.1, кв.741, Кузнецову В.А.

(71) Заявитель(и):

Кобатов Алексей Иванович,
Добролеж Ольга Васильевна,
Вербицкая Наталья Борисовна,
Петров Леонид Николаевич,
Белов Геннадий Вячеславович

(72) Автор(ы):

Кобатов А.И.,
Добролеж О.В.,
Вербицкая Н.Б.,
Петров Л.Н.,
Белов Г.В.

(73) Патентообладатель(и):

Кобатов Алексей Иванович,
Добролеж Ольга Васильевна,
Вербицкая Наталья Борисовна,
Петров Леонид Николаевич,
Белов Геннадий Вячеславович

(54) ТАБЛЕТКА

(57) Формула полезной модели

1. Таблетка тритурационная, выполненная в виде монолитной массы, содержащей активное начало, отличающаяся тем, что в качестве активного начала она содержит микроорганизмы, таблеточная масса содержит дополнительно полисахаридную пространственную структуру, в узлах которой расположены зоны, состоящие из микроорганизмов, покрытых оболочкой из компонентов питательной среды и вспомогательных веществ.

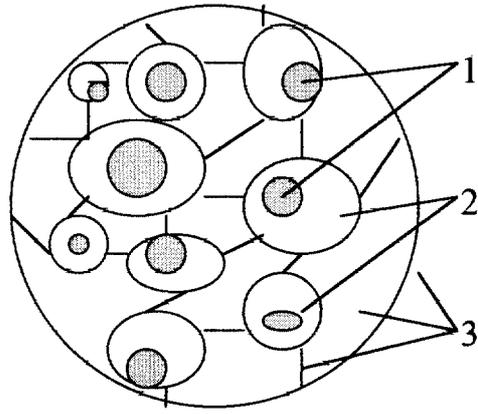
2. Таблетка по п.1, отличающаяся тем, что пространственная структура выполнена не менее, чем из двух полисахаридов.

3. Таблетка по пп. 1 и 2, отличающаяся тем, что пространственная структура выполнена из смеси полиглюкина и альгината натрия.

4. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что активное начало содержит бактерии.

5. Таблетка по п.1, отличающаяся тем, что активное начало содержит вирусы.

RU 14514 U1



RU 14514 U1

2000102001



МКл.А61К 9/127, А61 К 31/00

ТАБЛЕТКА.

Полезная модель относится к области медицины, а именно к формам препаратов лекарственного и ветеринарного назначения.

Известны сухие биопрепараты на основе живых микроорганизмов, в частности и вирусов, (Евр.пат.№0097484, 1984 кл.А23С 1/05: авт.св. СССР №1459239, 1986, кл. С12п 7/00;: пат.США №4289888, 1979, кл.А23С 9/123; Н.Г.Рыбальский и др. Вакцины-как объект изобретения, М., ВНИИГПЭ, 1988, с.192-258).

Препарат содержит клетки микроорганизмов, остатки питательной среды (ПС)- культуральной (КЖ) или аллантоисной (АЖ) жидкости, жиры, белки и другие вспомогательные добавки. Препараты, как правило, выпускают в виде порошка или эмульсии в воде.

Недостатками препаратов, содержащих живые микроорганизмы является, как правило, нестабильность при хранении и неудобство формы для практического применения по сравнению с таблеточной формой.

В настоящее время процессы таблетирования, как правило, включают в себя подготовку исходного сырья, введение в него вспомогательных веществ и его прессование.

Получаемые при этом таблетки состоят из смеси активного начала и связующего вещества и в большинстве случаев снабжены дополнительной оболочкой, обеспечивающей сохранение активного начала при хранении и улучшающие вкус лекарственного препарата при пероральном приеме. (Технология лекарственных форм. под ред. Л.А. Ивановой М., Медицина, 1991, с 132-142).

Недостатком прессованных таблеток являются большие потери активного начала при прессовании в случае лабильных микроорганизмов.

2.

Прототипом заявляемого решения являются тритурационные таблетки, представляющие однородный монолитный материал, состоящий из смеси активного начала с вспомогательными веществами и добавками сахаров. Приготовление таких таблеток включает подготовку тонкодисперсных порошков активного начала и вспомогательных веществ, их смешение с растворителем (спиртовыми растворами), введение лактозы или сахарозы, втирание получившейся смеси в матрицу (таблеточную форму), сушка на воздухе и получение готовой формы (Технология лекарственных форм. под ред. Л.А. Ивановой М., Медицина, 1991, с.201).

Однако в настоящее время форма тритурационных таблеток применяются только для нитроглицерина и т.п. лабильных химических соединений и не используется для микроорганизмов в связи с невозможностью получения гомогенного состава, а также проблемой получения тонкодисперсных порошков при сохранении активности микроорганизмов.

Задачей, стоявшей перед авторами, являлось разработка структуры тритурационных таблеток для биопрепаратов, содержащих живые микроорганизмы.

Было найдено, что задача может быть решена созданием тритурационной таблетки в структуре которой сочетаются системы защиты микроорганизмов от внешних воздействий и возможности "мягкого" удаления жидкого компонента из формовочного материала.

Для решения этой задачи была предложена таблетированная форма в основе которой лежит сетчатая пространственная структура на основе полисахаридных цепочек, в узлах которой размещаются зоны, представляющие собой защищенные от воздействия негативных факторов внешней среды защитной оболочкой из остатков питательной среды и вспомогательных веществ микроорганизмы.

Общая схема такой структуры приведена на фиг.1, где введены следующие обозначения:

- 1-микроорганизмы (бактерии или вирусы);
- 2- компоненты защитной среды и вспомогательные вещества;
- 3- звенья полисахаридных цепей.

В качестве микроорганизмов, в частности используются ацидофильные бактерии, штаммы вируса утиного гепатита и т.п.; в качестве полисахаридов - полиглюкин, альгинат натрия и их смеси. В качестве вспомогательных веществ применяют подсластители, например мегасвит, красители, в частности сублимированный сок свеклы и другие вещества.

3.

Таблетку получают введением в водосодержащую смесь микроорганизмов с остатками питательной среды, вспомогательных веществ и полисахаридов и проведения сушки помещенного в матрицы биоматериала методом лиофильной сушки при температуре от -10 до -55°C и давлении 5-12 Па в течении по крайней мере 36 часов.

При этом в ходе лиофильной сушки полисахариды 3, имеющие различные функциональные группы создают пространственную сеть между микроорганизмами 1 и компонентами 2. При этом через звенья образовавшейся пространственной решетки относительно легко проходит эвакуация имеющейся в препарате воды, в результате чего микроорганизмы 1 покрываются защитной оболочкой из компонентов 2, что и обеспечивает их повышенную защиту от негативных факторов внешней среды.

При попадании в организм происходит растворение полисахаридов 3 в водной среде, растворение или эмульгирование веществ 2 и высвобождение микроорганизмов 1, способных далее нормализовать микрофлору кишечника, выработать иммунный статус или оказать иное действие на организм.

Сущность заявляемого решения иллюстрируются следующими примерами.

Пример 1. В ампулы с лиофилизированными эталонами производственных штаммов *Lactobacillus acidophilus* А-91 и Н-91 вносят по 1 мл дистиллированной воды, тщательно перемешивают и переносят раздельно в пробирки с обезжиренным молоком и выдерживают при $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 16-20 часов. Посевной материал вводят в колбы по 100 мл гидролизатно-молочной среды, содержащей в панкреатическом гидролизате молока 0.2 г пептона, 0.06 г хлористого натрия, 0.002 г цистеина и 0.1 г лактозы и выдерживают при $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 16-20 часов. Готовый посевной материал получают смешением отдельно выращенных культур таким образом, чтобы соотношение клеток отдельных штаммов было близко к 1:1 по данным оптической плотности при длине волны 600 нм.

Выращивание нативной культуры производится на среде, содержащей в 1л панкреатического гидролизата молока 2 г пептона, 0.6 г хлористого натрия, 0.02 г цистеина, 4 г углекислого кальция и 1 г лактозы при $38\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течении 16-20 часов. К культуральной жидкости добавляют 3-компонентную среду, состоящую из сахарозы, желатина и обезжиренное сухое молоко (ОСМ) в виде взвеси в воде (содержание живых клеток составляло 3.0 млрд КОЕ/г), разливали

4.

составляло 3.0 млрд КОЕ/г), разливали в емкости по 50 мл и вводили в каждую емкость 0.4 г альгината натрия, 0.2 г полиглюкина, 0.2 г сублимированного сока свеклы и 10 мг мегасвита.

Полученную смесь разливали по матричным стерильным алюминиевым формам диаметром 20 мм и высотой 7мм с помощью дозатора по 2 куб. см в форму. Затем формы охлаждали до -10°C и помещали в сублимационную камеру на 2.0-2.5 часа при $-25-27^{\circ}\text{C}$, после чего температура понижалась до $-47-50^{\circ}\text{C}$ при одновременном снижении давления до 10-12 Па. Формы выдерживались в течении 33-43 часов при постепенном подъеме температуры до $-25-27^{\circ}\text{C}$ и понижении давления до 5-6 Па. При достижении в камере указанных условий форма экспонируется еще 3 часа, после чего сбрасывается вакуум и осуществляется выгрузка таблеток из форм. Полученные таблетки имеют остаточную влажность не более 2.1%. Содержание полиглюкина - 2,4%, альгината натрия - 5,6%, сока свеклы - 2.6%, мегасвита - 0.15%. Титр сухого препарата - 1.8 млрд КОЕ/г. (При использовании процедуры получения таблеток методом прессования титр составлял 0.5 млрд КОЕ/г)

Пример 2. Таблетки, полученные в результате сублимационного высушивания по примеру 1 различных серий исходных компонентов, были заложены на "ускоренное" хранение на 3 месяца при 40°C по методике (Звягин И.В. и др. Методические рекомендации по разработке режимов замораживания-высушивания биологических препаратов. М., Главмикробиопром, 1981, 35с.) . Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Изменение свойств препарата при "ускоренном" хранении при 40°C .

№№ опыта	Титр (млрд КОЕ/г) после хранения в течении			
	0	1 мес.	2 мес	3 мес
1	1.8	1.0	1.0	0.09
2	1.4	0.8	0.2	0.08
3	1.5	0.8	0.3	0.08

Пример 3. Производственный штамм "К-УНИИП" вируса гетатита уток разводили в физиологическом растворе 1:100 в объеме 0.2 куб. см и пассивировали на 8.5-9 дневных куриных эмбрионах. Эмбрионы инкубировали при 37.5°C в течении 96 часов. Полученную вирусосодержащую жидкость смешивали в соотношении 1:1 с раствором

5.

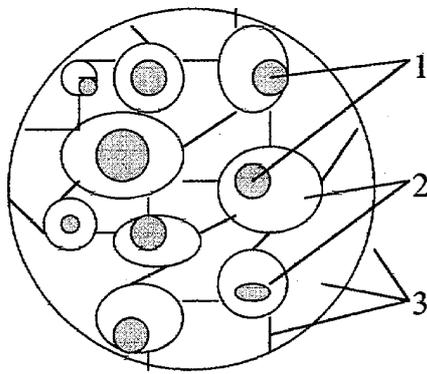
среды высушивания, состоящего из равных количеств пептона и сорбита, после чего добавляли 0.8% альгината натрия, 0.4% полиглюкина и 0.6% глюкозы.

Полученный материал разливали и подвергали дальнейшей обработке по методике примера 1 при температуре конденсатора -50°C , рабочем давлении 8-10 Па, конечном давлении 3-5 Па в течении 48 часов.

Остаточная влажность образцов составила 2.2%. ЭЛД₅₀ вируса до высушивания составлял 10 в степени $-4.47/\text{куб.см}$, после высушивания - 10 в степени $-4.35/\text{куб.см}$. Степень инаktivации 0.45 lg. В контроле - степень инаktivации 0.75 lg.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой стабильности и эффективности новой формы таблеток биопрепаратов

ТАБЛЕТКА



ФИГ. 1