



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86783** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61L 27/00
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 08798	(72) Винахідник(и): Шканд Тетяна Віталіївна (UA), Рошаль Олександр Давидович (UA), Чиж Микола Олексійович (UA), Сандомирський Борис Петрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 15.07.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2014, Бюл.№ 1	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА, пл. Свободи, 4, м. Харків, 61022 (UA)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ІМПЛАНТА З ПРОЛОНГОВАНИМ ЗВІЛЬНЕННЯМ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПЕПТИДНИХ КОМПОНЕНТІВ

(57) Реферат:

Спосіб отримання імпланта з пролонгованим звільненням біологічно активних пептидних компонентів полягає у створенні композиції шляхом введення біологічно активних компонентів пептидного походження до біодеградуєчої полімерної основи. Як біодеградуєчу полімерну основу використовують біогенний полімер рослинного походження - натрієву сіль альгінової кислоти, до якої вводять розчин біологічно активних пептидних компонентів. Перемішують за допомогою механічної мішалки для пришвидшення процесу гелеутворення. Утримують протягом кількох годин в ультразвуковій бані при частоті коливань 40 кГц при температурі 40-50 °С для остаточної гомогенізації, з наступним перенесенням отриманої композиції до металевої, скляної або полімерної ємності, що має форму майбутнього імпланта, та залишаючи її на 1 добу для остаточного структурування.

UA 86783 U

Корисна модель, що пропонується, належить до галузі медицини та фармакології, зокрема до способів отримання біоінженерних імплантів на основі рослинних біодеградуєчих полімерів, що містять біологічно активні високомолекулярні сполуки (поліпептиди, суміші поліпептидів або поліпептидні екстракти) здатні протягом певного часу дифундувати з полімерної матриці і надавати додатковий терапевтичний ефект у зоні знаходження імплантата.

Відомі способи створення імплантів на основі біодеградуєчих полімерних композицій з уповільненим виділенням біоактивного компонента [1, 2]. Більшість з використовуваних біодеградуєчих полімерів мають абіогенне походження - полікапролактон (капрон, найлон) [3], різноманітні поліестери [2], поліестери-співполімери на основі капролактаму і гліколіду [1], стирену і гліколевої кислоти [4], співполімери гліколевої і молочної кислоти [5]. Біодеградація таких полімерів призводить до отримання абіогенних напівпродуктів, що можуть викликати алергічну реакцію у пацієнтів з підвищеною індивідуальною чутливістю.

Як правило, для досягнення необхідної в'язкості та щільності кінцевого продукту необхідним є додавання допоміжних компонентів - біоадгезивних добавок [6, 7], розріджувачів [6, 7], структуроутворюючих [3] та гелеутворюючих [7] полімерних компонентів. Це підвищує кількість напівпродуктів, що утворюються при біодеградації композицій, ускладнює і здорожує їх виготовлення.

В деяких способах уповільненого виділення біологічно активних добавок - поліпептидів і протеїнів, досягають за рахунок їх хімічного зв'язування з абіогенними полімерами. В цьому випадку вивільнення активного компонента відбувається разом з деградацією полімерної основи, і тому час виділення активного компонента визначається часом деградації полімерної основи та залежить від біологічного оточення імплантата або лікарської форми [1, 2]. Хімічне зв'язування, кон'югація пептидів є високотехнологічним і дорогим процесом. Крім цього конформація і, як наслідок, біологічна активність пептиду під час його хімічного зв'язування з полімерною основою може змінюватися.

Існують також полімерні композиції з уповільненим виділенням біологічно активного компонента, що базуються на біогенних полімерах тваринного (рибний желатин) [8] або рослинного (целюлоза, альгірати) [6, 7, 9] походження. Також використовують модифіковані рослинні полімери - похідні целюлози [10]. На відміну від синтетичних полімерів, біогенні полімери мають задані, незмінні властивості, тому варіювання консистенції, або інших фізичних параметрів кінцевого продукту найчастіше досягається додаванням абіогенних компонентів. В протилежному випадку отриманий продукт використовують для уповільненої десорбції низькомолекулярних біоактивних сполук [6], крім того він має консистенцію неприйнятну для використання як імплантату [9]. Також вивільнення активного компонента може бути неконтрольованим і достатньо швидким [8].

Найближчим відомим аналогом до способу, що пропонується, є спосіб отримання композицій пролонгованого звільнення у вигляді імплантата [5], що полягає у створенні композиції шляхом введення біологічно активних компонентів (БАК) пептидного походження до біодеградуєчої полімерної основи.

За наведеним відомий способом [5] отримують імпланти на основі біодеградуєчого співполімеру 70-80 % молочної (лактатної), і 20-30 % гліколевої (гліколятної) кислот - лактидно-гліколідний полімер - полілактилгліколід (ПЛГА), який містить різні біологічно активні компоненти пептидної будови.

Імпланти, що отримані за найближчим аналогом [5], характеризуються простотою хімічного складу, що робить зазначений спосіб подібним до способу, що заявляється. Однак для способу [5] характерні наступні недоліки.

1. Основною імплантата є абіогенний співполімер ПЛГА. Синтез та очистка такого співполімеру є складним процесом, що призводить до здороження кінцевого продукту. Продукти розкладу ПЛГА - похідні гліколевої та молочної кислот мають власну біологічну активність, що може впливати на біохімічні процеси в зоні ураження, де використовують імплантат.

Треба також прийняти до уваги підвищену кислотність співполімеру, що в деяких випадках може провокувати подразнення тканин, що контактують з імплантом.

2. Біоактивні пептидні компоненти імплантата не утворюють однофазної чи хоча б колоїдної системи з полімерною основою. Тому водні розчини пептидного компонента або пептидної фракції піддають заморожуванню рідким азотом та ліофільній сушці, і далі, для підвищення ефективності імплантата за рахунок зростання активної поверхні пептидного компонента, тверді або попередньо ліофілізовані сухі пептиди далі піддають ультразвуковому диспергуванню. Диспергування проводять до досягнення частинками розмірів менше 10 мкм. Процедури ліофільної сушки та диспергування потребують спеціального коштовного обладнання, що здорожує продукт і ускладнює його виготовлення.

3. Об'єднання ПЛГА з біоактивними пептидами проводять внесенням останніх у розчин полімеру в дихлорметані та додаванням силіконового масла для мікрокапсулювання пептидів та їх коацервації. Отриману суміш виливають у гексан, де відбувається остаточне утворення капсул та їх осадження. Утворені капсули або коацервати з капсул фільтрують, сушать і отримують кінцевий продукт. З опису способу витікає необхідність використання великих об'ємів токсичних органічних в тому числі і хлоровмісних розчинників. Так для коацервації та осадження полімеру, що містить 0,35 г пептиду потрібні 2 л гептану; об'єм дихлорметану залежить від кількості ПЛГА і може сягати 2-3 л.

Використання токсичних органічних розчинників ускладнює виготовлення кінцевого продукту, бо ця стадія потребує спеціальних умов для праці з токсичними речовинами. Виготовлення кінцевого продукту має проходити ще одну додаткову стадію - аналіз присутності в ньому слідів органічних розчинників та хлору.

4. Наявність мікрокапсул біологічно активного пептиду в полімерній основі, що є іншою фазою, не дозволяє виникненню дифузії його назовні. Тому вивільнення активного пептиду відбувається по мірі деградації полімеру, що може тривати протягом декількох місяців. Тобто, використання отриманих імплантів не дає швидкої терапевтичної дії після їх встановлення. Другим наслідком мікрокапсулярної структури імпланту і його низької швидкості біодеградації є необхідність підвищувати вміст активного пептиду до 30 % маси і зменшувати розміри імплантів - до 0,8-1,2 мм у діаметрі при довжині у середньому до 3,5 см. Для формування таких імплантів використовують метод екструзії, що також ускладнює виготовлення кінцевого продукту.

Таким чином, підсумовуючи вказані недоліки зазначеного способу [5], можна зробити висновок про підвищену складність виготовлення імплантів, необхідність використання спеціального коштовного обладнання, проведення хімічного аналізу отриманого продукту.

Утворений імплант має низьку швидкість вивільнення біологічно активних компонентів. Крім цього в способі [5] не вказано про можливість стерилізації таких імплантів, що потребує додаткового їх дослідження перед використанням.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу отримання імпланту з пролонгованим звільненням біологічно активних пептидних компонентів, в якому шляхом змінення хімічного складу полімерного носія та за рахунок створення нової сукупності ознак, було б досягнуто спрощення процесу виготовлення імпланту та забезпечення оптимізації процесу вивільнення біологічно активних компонентів при використанні імпланту за призначенням.

Для вирішення поставленої задачі в способі отримання імпланту з пролонгованим звільненням біологічно активних пептидних компонентів [5], що полягає у створенні композиції шляхом введення біологічно активних компонентів пептидного походження до біодеградуєчої полімерної основи, згідно з корисною моделлю, як біодеградуєчу полімерну основу використовують біогенний полімер рослинного походження - натрієву сіль альгінової кислоти, до якої вводять розчин біологічно активних пептидних компонентів, перемішуючи їх з основою за допомогою механічної мішалки для пришвидшення процесу гелеутворення, а потім утримуючи протягом кількох годин в ультразвуковій бані при частоті коливань 40 кГц при температурі 40-50 °C для остаточної гомогенізації, з наступним перенесенням отриманої композиції до металевої, скляної або полімерної ємності, що має форму майбутнього імпланту, та залишаючи її на 1 добу для остаточного структурування.

Найкраще, коли для приготування біодеградуєчої полімерної основи до ізотонічного водного розчину з масовою часткою хлориду натрію 0,9 % додають 5-15 % альгінату натрію.

Найкраще, коли масова частка біологічно активних пептидних компонентів у готовому імпланті не перевищує 3 %.

Найкраще, коли як біологічно активні пептидні компоненти використовують екстракт поліпептидів із серця новонароджених поросят.

Причому готовий імплант зберігають при температурі 3-5 °C.

Крім цього перед використанням імплант стерилізують протягом 20 хвилин при температурі 110-115 °C у скляному посуді в паровому стерилізаторі.

Спосіб, що пропонується, має наступні відмінності.

1. Альгінати є солями альгінової кислоти - полімеру біогенного, рослинного походження (виділяється з деяких сортів водоростей), який є полісахаридом, що піддається повній біодеградації. Завдяки цьому альгінати широко використовуються при виготовленні різних лікарських форм. Альгінати з водними розчинами в указаних у способі межах утворюють структурований гель, тому при виготовленні імплантів не потребуються такі допоміжні компоненти як гелеутворювачі чи пластифікатори. В результаті цього склад імпланту суттєво спрощується, і його виробництво здешевлюється.

2. Гелі альгінатів є проникними для високомолекулярних сполук, що забезпечує вивільнення біологічно-активного пептидного компонента за рахунок дифузії. Тому, на відміну від найближчого аналога, вихід біологічно активного компонента не залежить від швидкості деструкції полімерної основи імплантанта. В способі, що пропонується, вивільнення пептидного компонента залежить від кількості альгінату в гелю, але воно ніяк не залежить від стану гелю і не пов'язано з механічними властивостями імплантанта.

В залежності від співвідношення альгінат: ізотонічний розчин при виготовленні гелю вихід пептидних компонентів може відбуватися за рахунок конвективної або молекулярної дифузії. В другому випадку виділення пептидів є нелінійним - перші 5-6 годин імплант виділяє велику кількість пептидних компонентів (інтенсивний вплив), а далі - більш низьку "підтримуючу" концентрацію останніх. Склад гелю в способі, що пропонується, забезпечує нелінійний вихід активних компонентів, що підвищує ефективність дії імплантанта.

3. Гель, масова частка альгінату в якому складає більш ніж 5 %, є стійким при кімнатній температурі і є досить щільним, тому він дозволяє виробляти імпланти будь-якого розміру. При підвищенні температури до 37° пластичність гелю підвищується, і тому імплант поступово приймає форму лакуни, де він знаходиться. Це забезпечує максимальний контакт імплантанта з тканинами.

4. Гелі вказаного складу є стійкими до стандартних умов стерилізації. При зменшенні кількості альгінату в гелі нижче вказаної норми, стійкість останнього до високих температур різко зменшується.

5. Кількість пептидних компонентів може змінюватися в залежності від їх біологічної активності, необхідної для пацієнта дози і т.д. Однак при масовій частці пептидних компонентів більше ніж 3 масових % динаміка молекулярної дифузії (тобто виходу цих компонентів з імплантанта до тканин) порушується.

Підсумовуючи доцільність використання наведених ознак корисної моделі, можна зробити висновок, що здійснення всіх цих ознак дозволяє спростити і здешевити виготовлення імплантанта, який може мати будь-який розмір, приймає при використанні форму необхідну для максимального контакту з тканинами і витримує стандартні умови стерилізації. Вивільнення активних пептидних компонентів проходить нелінійно - на початку імплант виділяє високу "терапевтичну" концентрацію біологічно-активної речовини (або суміші речовин), а далі виділяє низьку "підтримуючу" концентрацію компонентів. Процес виділення не залежить від стану чи ступеню біодеградації гелю.

Суть корисної моделі пояснюється прикладами.

Приклад 1. Виготовлення імплантанта з додаванням біоактивного компонента - екстракту поліпептидів з серця новонароджених поросят, що прискорює процеси загоєння ран і відновлення тканин [11].

Концентрований екстракт поліпептидів перемішують з ізотонічним розчином хлориду натрію в таких пропорціях, щоб отримати вміст біоактивного компоненту із розрахунку 100 мкг суми поліпептидів на 1 мл розчину.

Для виготовлення 10 г гелю з масовою часткою альгінату 10 % беруть 9 мл отриманого, як описано вище, розчину екстракту поліпептидів та 1 г альгінату натрію. Суміш перемішують механічною мішалкою для пришвидшення процесу набухання полімеру та наступного гелеутворення. Після отримання гомогенного гелю, його тримають в ультразвуковій бані (40 кГц) протягом кількох годин при температурі 40-50 °С для виділення пузирів повітря та остаточної гомогенізації суміші. Швидкість гелеутворення та тривалість ультразвукової обробки гелю залежать від кількості альгінату. Зі зростанням вмісту альгінату в гелі час обробки підвищується.

Гель переносять у металічну, скляну або полімерну ємність, що має форму майбутнього імплантанта, та залишають на 1 добу для остаточного структурування гелю. Отриманий імплант зберігають при температурі 3-5 °С.

Перед використанням імплантанта його стерилізують протягом 20 хвилин при температурі 110-115 °С бажано у скляній формі в паровому стерилізаторі.

Приклад 2. Дослідження фізико-хімічних властивостей гелю для виготовлення імплантанта в залежності від концентрації альгінату натрію.

Гелі з різними кількостями альгінату натрію було отримано, як описано в прикладі 1. Фізико-хімічні властивості гелів наведено в табл. 1.

Дані свідчать, що гель з масовою часткою альгінату менш ніж 5 % має рідку або желеподібну консистенцію, завдяки чому отриманий імплант не утримує надану форму і не може бути використаний для потреб хірургії.

Постадійна екстракція біоактивного пептидного компонента ізотонічним розчином хлориду натрію з наступним кількісним аналізом концентрації пептиду в розчині [12] і подальшим математичним аналізом отриманих значень [13] дозволило встановити тип дифузії та оцінити ступінь масопереносу пептиду через поверхню гелю у зовнішнє середовище.

Показник типу дифузії може змінюватися в межах від 1,0 (конвективна дифузія) до 0,5 (молекулярна дифузія). Як витікає з даних табл. 1, гелі з масовою часткою альгінатів від 0,5 до 2,5 % мають конвективний тип дифузії. В цьому випадку вивільнення біологічно активного компоненту відбувається лінійно в часі, а швидкість його виділення залежить від зовнішніх факторів, наприклад від швидкості локального кровообігу. У гелів, що містять більше ніж 5 % альгінату, показник змінюється в межах 0,5-0,7, що характерно для переважно молекулярного механізму дифузії. В цьому разі кількість виділеного пептидного компонента є високою на початку, але потім поступового зменшується. Це дозволяє імпланту надавати початковий інтенсивний терапевтичний ефект, а з часом, виділяти більш низькі "підтримуючі" дози компонента.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості гелів в залежності від концентрації альгінату натрію

Масова частка альгінату, %	0,5	1,0	2,5	5,0	7,0	10,0
Консистенція	Рідка		Желеподібна	Тверда легко деформуюча		
Здатність утримувати форму імплантата	Форма не зберігається			Форма утримується		
Показник типу дифузії	0,900	0,847	0,886	0,726	0,687	0,536
Показник масопереносу ($\times 10^6$), кг/с ²	1,74	1,75	1,81	1,74	1,70	1,10

Показник масопереносу для гелів з масовою часткою альгінату 0,5-2,5 % складає 1,7-1,8 кг/с² і не залежить від складу гелю. Для гелів з масовою часткою 5,0-20,0 % цей показник змінюється від 1,7 до 0,8 кг/с², тому динаміку вивільнення біоактивного компонента з імплантата можна регулювати кількісним складом гелю.

Приклад 3. Кількісні характеристики імплантата в біологічних об'єктах

Для дослідження поведінки імплантата в біологічних об'єктах було виготовлено гель з масовою часткою альгінату 20 %, що містить замість біологічно-активного компонента флуоресціюючий пептид фікоеритрин з емісією при довжині хвиль 570 нм.

Отриманий, як в прикладі 1, імплант занурювали в m. gluteus щурів-самців лінії Вістар в міжфасціальні простори на глибину 1 см з подальшим закриттям операційної рани шкіряним клаптом. Далі, через певний проміжок часу імплант видаляли з м'язу і аналізували залишковий вміст пептиду у гелю за інтенсивністю флуоресценції його розчину (після розчинення імплантата у надлишку води). Результати випробування наведені у табл. 2 та на ілюстрації, де графічно зображена залежність виходу біоактивного пептидного компонента з імплантата від тривалості знаходження імплантата в м'язі щура.

Дані в табл. 2, а також графік показують, що протягом перших шести годин відбувається швидке виділення поліпептиду з приблизно однаковою швидкістю 8-9 % БАК за годину. Далі вихід поліпептиду знижується і протікає зі швидкістю 0,2-0,3 % за годину.

При видаленні гелю з м'язу було відмічено, що за 12 годин завдяки підвищенню температури м'язу та його рухливій активності імплантати повністю прийняли форму, що відповідає розміщенню тканин м'язу. Було також встановлено, що імплант, в якому масова частка альгінату складає граничну вартість - 5 %, змінює свою форму протягом 2-3 годин.

Таблиця 2

Динаміка вивільнення пептидного компонента з імпланта

Тривалість знаходження імпланта у м'язі, годин	0	1	3	6	12	24
Залишок пептиду у гелю після видалення імпланта, %	100,00	98,57	75,92	55,61	49,09	48,89
Вихід пептиду з імпланта, %	0,00	1,43	24,08	44,39	50,91	51,11

Приклад 4. Вплив стерилізації на властивості імпланта.

Стерилізація була проведена в стандартних умовах - протягом 20 хвилин при температурі 110-115 °С у скляній формі в паровому стерилізаторі. Для порівняння були використані гелі з екстрактом поліпептидів з серця новонароджених поросят, в яких масова частка альгілату складала 0,5 % та 5,0. Приготування гелів описано в прикладі 1. Після стерилізації для обох гелів були отримані показники масопереносу (див. приклад 2). Також показники масопереносу були визначені для відповідних гелів, що не зазнавали процедури стерилізації.

Було встановлено, що для гелю, в якому масова частка альгілату складає 5,0 %, показник масопереносу до і після стерилізації складає $1,94 \times 10^{-6}$ і $1,67 \times 10^{-6}$ кг/с², відповідно. Таким чином, швидкість вивільнення поліпептидного екстракту після стерилізації дещо зменшується, що пояснюється зміцненням альгілатного скелету гелю. У випадку гелю, в якому масова частка альгілату складає 0,5 %, показник масопереносу зростає у 5,5 разів - від $1,74 \times 10^{-6}$ кг/с² (до стерилізації) до $9,66 \times 10^{-6}$ кг/с² (після стерилізації), що може пояснюватися протилежним процесом - деструкцією гелю.

Таким чином, гелі, що містять малі кількості альгілатів не витримують процедури стерилізації. Гелі, що містять 5 % альгілатів (нижча межа концентрації альгілатів, що пропонується у способі корисної моделі) витримують процедуру стерилізації без значних змін показників переносу.

Приклад 5. Порівняння характеристик запропонованого способу та найближчого аналога.

Порівняльні характеристики запропонованого способу отримання імплантів і найближчого аналога підсумовані у табл. 3. Порівняльні характеристики імплантів, виготовлених за способом, що пропонується, та за найближчим аналогом наведено у табл. 4.

Дані, наведені у табл. 3, свідчать про те що спосіб, що пропонується, є простішим, ніж найближчий аналог, для виготовлення імпланта потрібні легкодоступні природні полімери, полімерна основа імпланта формується простим гелеутворенням без використання органічних розчинників і емульгаторів. Отриманий імплант піддається стерилізації при стандартних умовах і не потребує додаткового хімічного контролю на вміст токсичних, в тому числі й хлоровмісних, розчинників.

Таблиця 3

Порівняльні характеристики способів виготовлення імплантів

	Показник	Спосіб, що пропонується	Найближчий аналог
1.	Природа полімерної основи	Біогенний, біодеградуєчий гелі солі альгінової кислоти	Абіогенний, біодеградуєчий співполімер молочної і гліколевої кислот
2.	Доступність полімеру	Загальнодоступний природний полімер, що виділяють з водоростей.	Синтетичний співполімер.
3.	Стан БАК в полімерній основі	Гомогенна система	Гетерогенна система

Продовження таблиці 3

4.	Введення БАК в полімерну основу	Розчинення у ізотонічному розчині хлориду натрію разом з полімером	Замороження рідким азотом, низькотемпературна ліофільна сушка та наступне диспергування БАК у розчині співполімеру в органічному розчиннику
5.	Приготування композиції	Механічне та ультразвукове перемішування суміші під час гелеутворення	Утворення мікрокапсул або коацерватів пептидного компонента з додаванням силіконового масла. Переливання суміші в гексан, осадження і фільтрація мікрокапсул
6.	Умови стерилізації	Стандартні	Не визначені.
7.	Умови контролю хімічної безпеки	Не потрібні	Необхідним є аналіз слідів органічних розчинників, а також хлоровмісної органіки

Дані в табл. 4 показують, що імплант, отриманий запропонованим способом, може бути будь-якої форми і розміру, біоактивний компонент виділяється з перемінною швидкістю - спочатку в терапевтичних, потім у підтримуючих дозах і не залежить від ступеня і швидкості біодеградації полімерної матриці. Швидкість виділення біоактивного компонента може регулюватися на стадії виготовлення імплантату шляхом зміни концентрації альгілату натрію у розчині. Для регулювання швидкості виділення біоактивного компонента у способі - найближчому аналогу потрібним є синтез нового співполімеру з іншим співвідношенням фрагментів молочної та гліколевої кислот.

Таблиця 4

Порівняльні характеристики імплантів виготовлених за способом, що пропонується, та за найближчим аналогом

	Показник	Спосіб, що пропонується	Найближчий аналог
1.	Структура імплантату	Желеподібна	Агрегат мікрокапсул
2.	Форма і розміри імплантату	Будь-які	Ниткоподібні - 0,8-1,2 мм у діаметрі при довжині у середньому до 3,5 см
3.	Виділення пептидного БАК	Шляхом молекулярної дифузії незалежно від біодеградації полімерної матриці	Шляхом біодеградації полімеру, одночасно з біодеградацією полімеру
4.	Швидкість виділення пептидного компонента	Після 5-6 годин від початку використання імплантату масова частка компонента дорівнює 8-9 % за годину, відповідно, через 12 годин - 0,2-0,3 % за годину	Протягом днів або тижнів в залежності від швидкості біодеградації полімерної матриці
5.	Зміна швидкості виділення пептидного компонента	Шляхом зміни масової частки альгілатів при гелеутворенні	Синтезом нового співполімеру з іншим співвідношенням мономерів молочної і гліколевої кислот

Джерела інформації:

1. Патент RU № 2237681, C08G63/08, C08G63/64, A61K47/48, 2000. - Ионные молекулярные конъюгаты биодegradируемых сложных полиэфигов и биоактивных полипептидов.
2. Патент RU № 2456018, A61K38/00, A61K47/48, 2007. Фармацевтические композиции для доставки пептидов с замедленным высвобождением.
3. Патент RU № 2318535, A61K38/43, A61K47/30, 61P31/04, 2006. - Биологически активная полимерная композиция.
4. Патент RU № 2230550, A61K9/22, A61K47/12, A61K47/30, 1999. - Композиции длительного высвобождения, способ их получения и применение.

5. Патент RU № 2198678, A61K38/00, A61K38/09, A61K47/30, A61K9/52, A61K9/16, A61K 9/19, A61L 27/14, 1998. - Композиции пролонгированного высвобождения и способ их получения.

6. Патент RU № 2420267, A61K9/22, A61K45/08, A61K31/522, A61K31/4468, A61K31/4178, A61K47/04, A61K47/30, A61K47/36, A61K47/42, A61P31/12, 2007. - Биоадгезивный носитель с замедленным высвобождением для слизистых оболочек, предназначенный для доставки активных компонентов.

7. Патент US № 4792452A, A61K9/22, A61K9/20, A61K47/38, A61K47/00, A61K9/28, 1988. - Controlled release formulation.

8. Патент RU № 2242969, A61K9/20, A61K47/42, 2000. - Быстродиспергируемые лекарственные формы, содержащие рыбий желатин.

9. Патент RU № 2476235, A61K38/36, A61K31/734, A61K9/14, 2009. - Композиции на основе биосовместимых микрочастиц альгиновой кислоты, предназначенные для регулируемого высвобождения активных ингредиентов при внутривенном введении.

10. Патент RU № 2285519, A61K9/26, A61K31/496, A61K45/06, A61K47/38, 61P9/00, A61P25/00 Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением, независимым от ионной силы.

11. Патент UA № 64381, A61K35/12, 2003. - Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів.

12. Патент SU № 1776351, G01N33/02, 1991. - Способ определения пчелиного маточного молочка в фармацевтических препаратах и медопродуктах.

13. Новый справочник химика и технолога. Процессы и аппараты химических технологий. Ч.1. / под ред. Б.П. Никольского. - СПб.: АНО "Профессионал", 2004. - 848 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб отримання імплантанта з пролонгованим звільненням біологічно активних пептидних компонентів, що полягає у створенні композиції шляхом введення біологічно активних компонентів пептидного походження до біодеградуєчої полімерної основи, який **відрізняється** тим, що як біодеградуєчу полімерну основу використовують біогенний полімер рослинного походження - натрієву сіль альгінової кислоти, до якої вводять розчин біологічно активних пептидних компонентів, перемішуючи за допомогою механічної мішалки для пришвидшення процесу гелеутворення, а потім утримуючи протягом кількох годин в ультразвуковій бані при частоті коливань 40 кГц при температурі 40-50 °С для остаточної гомогенізації, з наступним перенесенням отриманої композиції до металевої, скляної або полімерної ємності, що має форму майбутнього імплантанта, та залишаючи її на 1 добу для остаточного структурування.

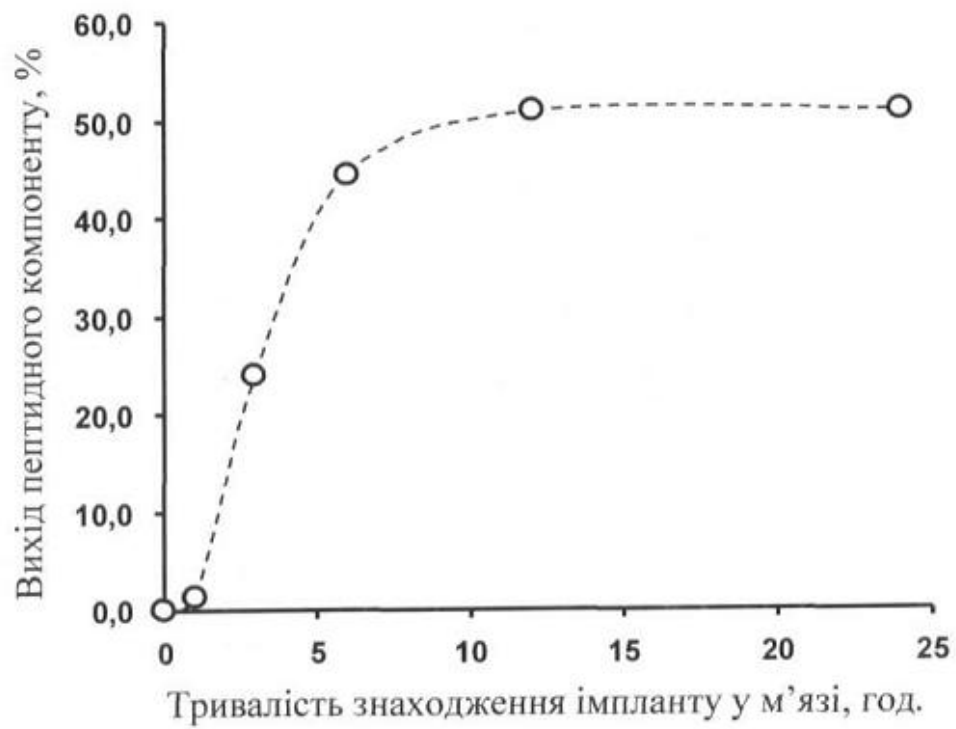
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що для приготування біодеградуєчої полімерної основи до ізотонічного розчину з масовою часткою хлориду натрію 0,9 % додають 5-15 % альгілату натрію.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що масову частку біологічно активних пептидних компонентів у готовому імпланті доводять до 3 %.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що як біологічно активні пептидні компоненти використовують екстракт поліпептидів із серця новонароджених поросят.

5. Спосіб за пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що готовий імплант зберігають при температурі 3-5 °С.

6. Спосіб за пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що перед використанням імплант стерилізують протягом 20 хвилин при температурі 110-115 °С у скляному посуді в паровому стерилізаторі.



Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601