

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033751**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.21</p> <p>(21) Номер заявки
201790116</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2015.07.17</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/21</i> (2006.01)
<i>A61K 36/8994</i> (2006.01)
<i>A61K 9/48</i> (2006.01)
<i>A61K 9/20</i> (2006.01)
<i>A61K 9/14</i> (2006.01)
<i>A61K 9/127</i> (2006.01)
<i>A61K 9/10</i> (2006.01)
<i>A61K 9/08</i> (2006.01)
<i>A61P 13/08</i> (2006.01)
<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) КОМПОЗИЦИЯ МАСЛА СЕМЯН КОИКСА, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

- | | |
|--|--|
| <p>(31) 201410342342.1</p> <p>(32) 2014.07.18</p> <p>(33) CN</p> <p>(43) 2017.07.31</p> <p>(86) PCT/CN2015/084294</p> <p>(87) WO 2016/008440 2016.01.21</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЧЖЭЦЗЯН КАНЛАЙТЭ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)</p> <p>(72) Изобретатель:
Ли Дапэн (CN)</p> <p>(74) Представитель:
Саломатина И.С., Фелицына С.Б.,
Фомичева Т.С. (RU)</p> | <p>(56) CN-A-1080176
XIANG, Zhimin et al., Identification of Triacylglycerols in Coix Oil by High Performance Liquid Chromatography-Atmospheric Pressure Chemical Ionization-Mass Spectrometry, China Journal of Chinese Materia Medica, 30 September 2005 (30.09.2005), vol. 33, no. 18, pages 1436 to 1438
CN-A-1485418
CN-A-1485072
CN-A-104173824
US-A1-2014370129</p> |
|--|--|

-
- (57) Изобретение предусматривает композицию масла семян коикса, имеющую противоопухолевую и противовоспалительную активности, содержащую 5 диглицеридных и 8 триглицеридных ингредиентов, массовое процентное содержание которых составляет 0,40-0,58% 1,3-диолеина, 0,91-1,31% 1-линолеин-3-олеина, 0,24-0,35% 1,2-диолеина, 0,66-0,95% 1-олеин-2-линолеина, 0,33-0,47% 1,2-дилинолеина, 4,87-6,99% трилинолеина, 13,00-18,69% 1-олеин-2,3-дилинолеина, 5,25-7,54% 1-пальмитин-2,3-дилилолеина, 13,23-19,02% 1,3-диолеин-2-линолеина, 10,26-14,75% 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеина, 2,28-3,28% 1,3-дипальмитин-2-линолеина, 14,44-20,76% триолеина и 8,06-11,58% 1-пальмитин-2,3-диолеина. Изобретение также предусматривает способ получения предложенной композиции масла семян коикса и ее применение для изготовления противоопухолевого лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования, выбранного из рака легкого, рака печени, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, рака молочной железы, саркоматоидной карциномы или злокачественной саркомы, в ранней, средней или поздней стадии.

033751
B1

033751
B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики, в частности настоящее изобретение относится к композиции масла семян коикса, ее фармацевтическим препаратам, способу их получения и их применению в лечении опухолей.

Область техники

Семена коикса представляют собой высушенные спелые семена *Coix lacryma-jobi L. var ma-yuen (Roman.) Stapf*, рода растений семейства злаковых. Это мочегонное лекарственное средство, которое использовалось в качестве лекарства и в качестве съедобного растения на протяжении долгого времени. Современные исследования показали, что для семян коикса характерно множество фармакологических эффектов, таких как анальгетический противовоспалительный, иммуномодулирующий, противоязвенный, гиполипидемический эффект и эффект против ожирения. В последние несколько лет исследователи во всем мире изучали химический состав семян коикса с использованием ТСХ, ВЭЖХ-МС, ГХ и т.д. и обнаружили в нем множество активных ингредиентов, включая коиксенолид, триглицериды, жирные кислоты, лактамы, коикс лактоны, сахараиды, стеролы и тритерпеноиды. Среди них первыми обнаруженными компонентами, обладающими противопухолевыми активностями и наиболее изученным химическим составом, привлекающими больше всего внимания, являются сложные эфиры. Инъекция Канглайта, в которой активный ингредиент представляет собой композицию масла семян коикса, широко используется в клинических применениях в настоящее время в Китае, однако композиция масла семян коикса, используемая в инъекции Канглайта, содержит сложные компоненты. В дополнение к триглицеридам она также содержит моноглицериды, диглицериды и эфиры жирных кислот и т.д. Это неизбежно будет являться серьезной проблемой с точки зрения контроля качества в практическом производственном процессе и безопасности в клинических применениях.

В настоящем изобретении сырьевой материал порошка семян коикса подвергали сверхкритической экстракции диоксидом углерода, базификации, очистке нейтральным оксидом алюминия и очистке каолином и т.д. для получения эффективной части - композиции масла семян коикса. После выделения и идентификации активных ингредиентов было установлено, что композиция масла семян коикса содержит, главным образом, 8 триглицеридных компонентов и 5 диглицеридных компонентов.

Дальнейшее определение физико-химических констант позволило установить оптимальное кислотное число, йодное число, число омыления, показатель преломления и удельный вес и т.д. Использование композиции масла семян коикса согласно изобретению в лекарственных средствах имеет такие преимущества, как подтвержденный состав ингредиентов, обеспечивающий стабильность качества каждой партии в условиях промышленного производства.

Краткое описание изобретения

Один аспект настоящего изобретения предусматривает композицию масла семян коикса, имеющую противоопухолевую и противовоспалительную активность, содержащую 5 диглицеридных и 8 триглицеридных ингредиентов, массовое процентное содержание которых составляет 0,40-0,58% 1,3-диолеина, 0,91-1,31% 1-линолеин-3-олеина, 0,24-0,35% 1,2-диолеина, 0,66-0,95% 1-олеин-2-линолеина, 0,33-0,47% 1,2-дилинолеина, 4,87-6,99% трилинолеина, 13,00-18,69% 1-олеин-2,3-дилинолеина, 5,25-7,54% 1-пальмитин-2,3-дилилолеина, 13,23-19,02% 1,3-диолеин-2-линолеина, 10,26-14,75% 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеина, 2,28-3,28% 1,3-дипальмитин-2-линолеина, 14,44-20,76% триолеина и 8,06-11,58% 1-пальмитин-2,3-диолеина.

Согласно изобретению противоопухолевая активность представляет собой активность для лечения гиперплазии предстательной железы.

Согласно изобретению предложенная композиция масла семян коикса имеет следующие физико-химические константы, основанные на обнаружении жирного масла: удельный вес при 20°C составляет 0,916-0,920, показатель преломления при 20°C - 1,471-1,474, кислотное число - менее 0,2, йодное число - 100-106, число омыления - 186-195; где массовое процентное содержание диглицеридных и триглицеридных ингредиентов составляет 0,45-0,55% 1,3-диолеина, 1,03-1,25% 1-линолеин-3-олеина, 0,27-0,33% 1,2-диолеина, 0,75-0,91% 1-олеин-2-линолеина, 0,37-0,45% 1,2-дилинолеина, 5,47-6,69% трилинолеина, 14,63-17,88% 1-олеин-2,3-дилилолеина, 5,90-7,21% 1-пальмитин-2,3-дилинолеина, 14,88-18,19% 1,3-диолеин-2-линолеина, 11,55-14,11% 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеина, 2,57-3,14% 1,3-дипальмитин-2-линолеина, 16,25-19,86% триолеина и 9,07-11,08% 1-пальмитин-2,3-диолеина.

Согласно изобретению массовое процентное содержание диглицеридных и триглицеридных ингредиентов составляет 0,49-0,51% 1,3-диолеина, 1,12-1,16% 1-линолеин-3-олеина, 0,29-0,31% 1,2-диолеина, 0,81-0,85% 1-олеин-2-линолеина, 0,40-0,42% 1,2-дилинолеина, 5,96-6,20% трилинолеина, 15,93-16,58% 1-олеин-2,3-дилилолеина, 6,43-6,69% 1-пальмитин-2,3-дилинолеина, 16,20-16,87% 1,3-диолеин-2-линолеина, 12,57-13,09% 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеина, 2,79-2,91% 1,3-дипальмитин-2-линолеина, 17,69-18,42% триолеина и 9,87-10,27% 1-пальмитин-2,3-диолеина.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения композиции масла семян коикса, включающий следующие стадии:

(1) сверхкритическая экстракция диоксидом углерода:

а) измельчение семян коикса в порошок с размером частиц 10-80 меш и помещение порошка в два

600-л экстрактора;

b) нагревание подогревателя CO_2 , экстрактора и разделительной колонки горячей водой, циркулирующей в рубашке, для достижения температуры экстракции и температуры разделения 33-45°C и 30-45°C соответственно; и поддержание температуры на выходе сепаратора I и сепаратора II на уровне 20-50°C и 15-35°C соответственно;

c) подача под давлением жидкого CO_2 при расходе 1-3 т/ч в подогреватель CO_2 через насос высокого давления, превращая его в флюид в сверхкритическом состоянии;

d) экстракция масла флюидом CO_2 в экстракторе под давлением 19-23 МПа;

e) подача флюида CO_2 с этим маслом в разделительную колонку, в которой давление поддерживают на уровне 7-10 МПа для отделения этого масла;

f) подача газообразного CO_2 из разделительной колонки последовательно в сепаратор I и сепаратор II, в которых давление поддерживают на уровне 5-7 и 4-6 МПа соответственно; удаление отделившихся примесей, таких как вода;

g) превращение газообразного CO_2 посредством конденсатора в жидкий CO_2 для повторного использования; и

h) непрерывная экстракция в течение 2-3 ч для получения неочищенного масла коикса; и

(2) процесс очистки:

a) добавление 60%-го петролейного эфира (температура кипения 60-90°C) относительно массы масла в неочищенное масло семян коикса, полученное сверхкритической экстракцией CO_2 , и добавление 2%-го водного раствора NaOH в количестве от 36 до 56% относительно массы масла в соответствии с кислотным числом; после перемешивания смеси в течение 10 мин и выдерживания в течение 18-24 ч - удаление нижнего грязного слоя;

b) промывание верхнего слоя очищенной водой и выдерживание в течение 18-24 ч затем удаление нижнего слоя отработанной воды;

c) повторное промывание верхнего слоя очищенной водой; выдерживание в течение еще 40-50 ч, затем удаление нижнего слоя отработанной воды;

d) демульгирование верхнего слоя ацетоном в количестве 70-90% относительно массы масла; выдерживание в течение 2-4 ч, затем удаление нижнего слоя отработанного ацетона;

e) добавление от 3 до 8% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла в верхнем масляном слое, перемешивание смеси в течение 30 мин, затем фильтрование осадка;

f) нагревание фильтрата и добавление от 2 до 6% активированного каолина относительно массы неочищенного масла; перемешивание смеси в течение 30 мин при 40-50°C и последующее фильтрование осадка;

g) концентрирование фильтрата при пониженном давлении для удаления растворителя и промывание концентрата очищенной водой; после выдерживания в течение 1-2 ч удаление нижнего слоя отработанной воды, нагревание верхнего масляного слоя и его вакуумная сушка в атмосфере азота;

h) добавление 8-12%-го активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла, перемешивание смеси и поддержание в холодном состоянии; после фильтрования концентрирование отфильтрованного масла путем нагревания в вакууме в атмосфере азота;

i) стерилизация масла путем стерилизации сухим теплом в вакууме при 160-170°C в течение 1-2 ч; после охлаждения фильтрование масла через 0,2-мкм микропористую мембрану; затем раздельная загрузка полученного масла семян коикса в 500-мл стеклянные инфузионные флаконы, обработка азотом и герметизация флаконов.

Согласно изобретению процесс очистки включает следующие стадии:

a) добавление 60%-го петролейного эфира (температура кипения 60-90°C) относительно массы масла в неочищенное масло семян коикса, полученное сверхкритической экстракцией CO_2 , и добавление 2%-го водного раствора NaOH в количестве от 36 до 56% относительно массы масла в соответствии с кислотным числом; после перемешивания смеси в течение 10 мин и выдерживания в течение 20 ч - удаление нижнего грязного слоя;

b) промывание верхнего слоя очищенной водой, выдерживание в течение 22 ч, затем удаление нижнего слоя отработанной воды;

c) повторное промывание верхнего слоя очищенной водой, выдерживание в течение еще 46 ч, затем удаление нижнего слоя отработанной воды;

d) демульгирование верхнего слоя ацетоном в количестве 70-90% относительно массы неочищенного масла и выдерживание в течение 3 ч; затем удаление нижнего слоя отработанного ацетона;

e) добавление 5%-го активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла в верхний масляный слой, перемешивание смеси в течение 30 мин, затем фильтрование осадка;

f) нагревание фильтрата и добавление 4%-го активированного каолина относительно массы неочищенного масла, перемешивание смеси в течение 30 мин при 40-50°C и последующее фильтрование осадка;

г) концентрирование фильтрата при пониженном давлении для удаления растворителя и промывание концентрата очищенной водой; после выдерживания в течение 1 ч - удаление нижнего слоя отработанной воды и нагревание верхнего масляного слоя и его вакуумная сушка в атмосфере азота;

h) добавление 8-12%-го активированного нейтрального оксида алюминия, перемешивание смеси и поддержание в холодном состоянии - концентрирование отфильтрованного масла путем нагревания в вакууме в атмосфере азота;

i) стерилизация масла путем сухого нагревания в вакууме при 160-170°C в течение 2 ч; после охлаждения - фильтрование масла через 0,2-мкм микропористую мембрану; затем отдельная загрузка полученного масла семян коикса в 500-мл стеклянные инфузионные флаконы, обработка азотом и герметизация флаконов.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает фармацевтический препарат, содержащий терапевтически эффективное количество предложенной композиции масла семян коикса и один или более фармацевтически приемлемых носителей, выбранных из фармацевтических разбавителей, эксципиентов, наполнителей, эмульгаторов, связующих веществ, смазывающих веществ, ускорителей абсорбции, поверхностно-активных веществ, разрыхлителей, смазывающих веществ, антиоксидантов, ароматизаторов, подсластителей, консервантов и красителей.

Согласно изобретению фармацевтически приемлемые носители выбирают из одного или более из группы, состоящей из маннита, сорбита, метабисульфита натрия, бисульфита натрия, тиосульфата натрия, цистеина гидрохлорида, тиогликолевой кислоты, метионина, соевого лецитина, витамина С, витамина Е, динатриевой ЭДТА, кальций натриевой ЭДТА, карбоната одновалентного щелочного металла, ацетата, фосфата или его водного раствора, соляной кислоты, уксусной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, аминокислот, хлорида натрия, хлорида калия, лактата натрия, раствора этилпарабена, бензойной кислоты, сорбата калия, хлоргексидина ацетата, ксилита, мальтозы, глюкозы, фруктозы, декстрана, глицина, крахмала, сахарозы, лактозы, маннита, кремневых, целлюлозы, альгинатов, желатина, поливинилпирролидона, глицерина, Твин 80, агар-агара, карбоната кальция, бикарбоната кальция, поверхностно-активного вещества, полиэтиленгликоля, циклодекстрина, Р-циклодекстрина, фосфолипидного материала, каолина, талька и стеарата кальция или стеарата магния.

Согласно изобретению предложенный фармацевтический препарат представляет собой пероральный твердый препарат, выбранный из любого из капсул, таблеток, микропилюль, гранул и концентрированных пилюль; пероральный жидкий препарат, выбранный из любого из водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, и жидкий препарат может быть в сухой форме, и восстановлен водой или другим подходящим носителем перед применением; или инъекцию, выбранную из любой из наносуспензий, липосом, эмульсий, лиофилизированного порошка для инъекций и водной инъекции.

Согласно изобретению инъекция содержит следующие компоненты:

Композиция масла семян коикса	50-350 г
Соевый лецитин для инъекции или соевый лецитин, пригодный для инъекции	10-40 г
Глицерин для инъекции или глицерин, пригодный для инъекции	15-50 г
Воду для инъекции добавляют до	1000 мл.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения фармацевтического препарата, изготовленного в форме инъекции, включающий следующие стадии:

добавление соответствующего количества воды для инъекции к рецептурному количеству соевого лецитина для инъекции или соевого лецитина, пригодного для инъекции; диспергирование смеси диспергирующим эмульгатором с высоким усилием сдвига с получением дисперсии без крупных гранул; добавление рецептурного количества глицерина для инъекции или глицерина, пригодного для инъекции; затем добавление воды для инъекции до указанного количества и перемешивание смеси с получением водной фазы;

взвешивание рецептурного количества композиции масла семян коикса; раздельное нагревание навески масла и водной фазы до 60-70°C, затем их смешивание и эмульгирование смеси в гомогенизаторе высокого давления, в котором низкое давление составляет 5-12 МПа, а высокое давление составляет 25-50 МПа; повторение цикла гомогенизации 3-6 раз до тех пор, пока количество частиц размером менее 2 мкм будет составлять не менее чем 95%, а частицы размером более 5 мкм не будут обнаруживаться; и

фильтрование полученной гомогенной эмульсии под давлением азота через микропористый фильтр 3 мкм или менее; обработка эмульсии азотом, стерилизация и охлаждение с получением инъекции.

Согласно изобретению капсула содержит следующие компоненты:

Композиция масла семян коикса	200-800 г
Антиоксидант (-ы) и/или эмульгатор (-ы) для получения	0,20-0,60 г 1000 капсул.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ получения предложенного фармацевтического препарата, изготовленного в форме капсулы, включающий следующие стадии:

получение раствора клея: взвешивание желатина, очищенной воды, глицерина и консерванта в массовом соотношении 1:(0,6-1,2):(0,3-0,8):(0,0001-0,01); последовательное добавление глицерина, очищенной воды и консерванта в резервуар для плавления клея; нагревание до 70-90°C; затем добавление желатина и постоянное перемешивание смеси в вакууме до полного растворения желатина; фильтрация раствора клея и хранение отфильтрованного раствора клея при 56-62°C перед использованием;

получение лекарственной жидкости: добавление рецептурного количества композиции масла семян коикса, антиоксиданта(-ов) и/или эмульгатора(-ов) в дозатор и постоянное перемешивание смеси до достижения гомогенности; и

прессование капсул: выбор подходящих пресс-форм в зависимости от размера капсулы; прессование капсул при температуре 15-30°C и относительной влажности менее 35%; сушка прессованных и формованных капсул; после удаления капсул неподходящего размера - промывание капсул нормального размера 95% медицинским этанолом и непрерывная сушка до достижения содержания влаги менее 12%; визуальный контроль и удаление неподходящих капсул; затем нанесение печати и упаковка с получением фармацевтического препарата; где

консервант выбирают из любого из 10%-го раствора этилпарабена, бензойной кислоты, сорбата калия и хлоргексидина ацетата;

антиоксидант представляет собой витамин Е; и

эмульгатор представляет собой Твин 80.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает применение предложенной композиции масла семян коикса для изготовления противоопухолевого лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования, выбранного из рака легкого, рака печени, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, рака молочной железы, саркоматоидной карциномы или злокачественной саркомы, в ранней, средней или поздней стадии.

Согласно изобретению противоопухолевое лекарственное средство используют для лечения простатита или простатической гиперплазии.

Согласно изобретению противоопухолевое лекарственное средство применяют в комбинации с химиотерапевтическим лекарственным средством, выбранным из одного или более из цисплатины, карбоплатины, циклофосамида, гемцитабина гидрохлорида, митоксантрона, митомицина, лейпрорелина ацетата, доцетакселя и/или паклитакселя.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает применение предложенной композиции масла семян коикса для изготовления противовоспалительных лекарственных средств.

Следующие экспериментальные данные приведены для иллюстрации благоприятных противоопухолевых или противовоспалительных эффектов композиции масла семян коикса согласно изобретению и ее фармацевтических препаратов.

1. Ингибирование композицией масла семян коикса и ее препаратами 8 линий опухолевых клеток человека в МТТ методе *in vitro*.

А. Материалы эксперимента и их подготовка.

(1) Линии клеток: PANC-1 (панкреатические раковые клетки человека), SKOV3 (раковые клетки яичника человека), MCF-7 (раковые клетки молочной железы человека), Vcap-37 (раковые клетки молочной железы человека), SMMC-7721 (раковые клетки печени человека), HepG-2 (раковые клетки печени человека), A549 (раковые клетки легкого человека) и H460 (раковые клетки легкого человека), хранящиеся и пассированные в научно-исследовательском фармакологическом центре Шанхайского института фармацевтической промышленности;

(2) полная DMEM среда (среда Игла в модификации Дульбекко), поставляемая с 10%-й сывороткой новорожденного теленка (GIBCO BRL), 1% пенициллина (100 ед./мл) плюс стрептомицина (100 мкг/мл);

(3) 0,25%-й раствор трипсина, приобретенный у Invitrogen Corp. и хранящийся при -20°C;

(4) фосфатный буфер (PBS): 8 г NaCl, 0,2 г KCl, 1,15 г Na₂HPO₄ и 0,2 г KH₂PO₄, растворенные в 1 л дважды дистиллированной воды и стерилизованные в автоклаве при 121°C в течение 20 мин, а затем хранящиеся при 4°C;

(5) раствор МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) (AMRESCO): 5 мг/мл в PBS;

(6) раствор для растворения кристаллов формазана: 10 г SDS (додецилсульфат натрия), 5 мл изобутанола и 0,1 мл концентрированной соляной кислоты, растворенные в 100 мл деионизированной дважды дистиллированной воды.

Б. Экспериментальный метод.

Эффекты ингибирования образцов в отношении вышеуказанных линий клеток определяли с помощью метода МТТ. Конкретные процедуры были следующими:

1) Культура клеток: (а) хранящиеся клетки вынимали из жидкого азота, быстро размораживали на водяной бане при 37°C и в стерильных условиях переносили в 6 мл клеточной среды в 10 мл центрифужную пробирку, которую центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин. Супернатант удаляли, за-

тем осажденные клетки ресуспендировали в 5-6 мл клеточных сред путем пипетирования и переносили в колбу в инкубаторе при 37°C для клеточной культуры; (б) на следующие сутки колбу вынимали из инкубатора, и отработанную среду удаляли, затем клетки инкубировали в 5-6 мл свежей среды в инкубаторе при 37°C; (в) на третьи сутки колбу вынимали из инкубатора, и отработанную среду удаляли, затем в колбу добавляли 2-3 мл PBS (pH7,4) при взбалтывании для очистки, и отработанный PBS удаляли. Такую стадию клеточной очистки повторяли еще раз. В колбу добавляли 3-5 капель 0,25%-го раствора трипсина при взбалтывании, тем самым хорошо их распределяя. Колбу закрывали и помещали в инкубатор при 37°C на приблизительно 3 мин и под микроскопом наблюдали отделение клеток от стенок колбы. Добавляли 2 мл клеточной среды, и клетки полностью отделяли от стенок колбы пипетированием, затем клеточную суспензию переносили в 2 отдельные чистые колбы, каждая из которых содержала 5-6 мл среды. Клеточную суспензию распределяли с помощью пипетирования, затем колбу помещали в инкубатор при 37°C, (г) стадию (в) повторяли каждый следующий день. В ходе всего процесса культивирования прилипающим клеткам не позволяли расти слишком густо, и суспензионные клетки всегда поддерживали в логарифмической стадии роста.

(2) Приготовление образца и контроля: надлежащее количество образца композиции масла семян коикса (масло семян слез Иова) растворяли в ДМСО с получением раствора концентрации 10 мг/мл. Этот раствор разбавляли в градиентном разбавлении PBS для получения набора растворов образцов в концентрациях 10 мг/мл, 5000, 2500, 1250, 625 и 312,5 мкг/мл соответственно.

(3) Каждый разбавленный раствор образца добавляли в дублированные лунки 96-луночного плоскодонного микропланшета (10 мкл/лунку). Соответствующим образом разбавленные растворы ДМСО в качестве контролей добавляли в лунки микропланшета.

(4) Клетки в логарифмической стадии роста трипсинизировали и промывали, затем ресуспендировали в среде, содержащей 10%-ную телячью сыворотку. Количество живых клеток подсчитывали методом исключения красителя трипанового синего, и суспензии клеток доводили до плотности 2×10^5 клеток/мл.

(5) Клеточный 96-луночный плоскодонный микропланшет помещали в инкубатор при 37°C, и клетки инкубировали в условиях 5% CO₂ в течение 48 ч.

(6) 20 мкл 5 мг/мл раствора МТТ добавляли в каждую лунку, и клетки непрерывно инкубировали в инкубаторе в течение 3-4 ч.

(7) В каждую лунку добавляли 100 мкл раствора для растворения кристаллов, и клетки непрерывно инкубировали в инкубаторе в течение ночи для растворения образующихся кристаллов формазана в достаточной степени. Затем значение оптической плотности измеряли при 570 нм для каждой лунки.

(8) На основании значений оптической плотности были рассчитаны степени ингибирования роста клеток для групп образцов различных концентраций. Формула расчета была следующей:

(1-средняя оптическая плотность экспериментальных лунок/средняя оптическая плотность контрольных лунок)×100%

В. Результаты экспериментов.

Таблица 1
Степени ингибирования образцов различных концентраций
в отношении роста клеток 8 линий клеток (%)

Линия клеток	Концентрация образца					
	1000 мкг/мл	500 мкг/мл	250 мкг/мл	125 мкг/мл	62,5 мкг/мл	31,25 мкг/мл
PANC-1	98,77	73,83	26,24	18,93	15,96	2,95
SKOV3	98,85	59,52	26,70	16,43	3,43	1,31
MCF-7	98,47	65,68	23,29	11,85	7,02	0,42
Всар-37	99,63	73,03	36,34	17,34	2,29	1,40
SMMC-7721	98,54	70,73	39,44	22,37	14,70	3,12
НерG-2	98,47	65,35	38,30	26,22	16,02	1,07
A549	99,02	74,97	56,85	42,61	22,00	1,48
H460	97,16	73,47	56,36	44,13	18,45	7,14

Таблица 2
Значения IC₅₀ образцов для 8 линий клеток in vitro (мкг/мл)

Линия клеток \ Образец	Масло семян коикса	Положительный контроль (таксол)
PANC-1	213,1	0,44
SKOV3	262,8	0,22
MCF-7	275,5	0,18
Всар-37	220,7	0,28
SMMC-7721	205,9	0,41
НерG-2	222,5	0,45
A549	173,2	0,46
H460	166,9	0,49

Г. Заключение.

Композиция масла семян коикса согласно изобретению в различных концентрациях обладает ингибирующим эффектом различной степени в отношении 8 линий опухолевых клеток человека.

2. Степень ингибирования инъекции согласно изобретению в отношении роста рака легкого человека А549, пересаженного голым мышам.

А. Материалы эксперимента.

Инъекция согласно изобретению (10 г/100 мл), цисплатин (Qilu Pharmaceutical Co., Ltd), пустая жировая эмульсия и физиологический раствор.

Б. Экспериментальный метод.

Клетки рака легкого человека А549, криоконсервированные в жидком азоте, восстанавливали и инкубировали при 37°C в условиях 5% CO₂. После субкультивирования клетки в логарифмической стадии роста смешивали с физиологическим раствором для получения клеточной суспензии в концентрации 1-2×10⁷ клеток/мл. Клеточную суспензию инокулировали голым мышам линии BALB/C (класс свободных от специфической патогенной микрофлоры, 18-20 г, возраст 6 недель, самцы) подкожно в правую подмышечную область. Опухолевые ткани в стерильных условиях брали из 2-го поколения модели ксенотрансплантата рака легкого человека А549 в стадии интенсивного роста и резали на маленькие однородные фрагменты размером 1-2 мм³. Правую подмышечную область каждой голы мыши инокулировали подкожно одним фрагментом с помощью троакара. Когда инокулированная опухоль прощупывалась, мышей в случайном порядке группировали и вводили в эксперимент в соответствии с программой эксперимента. Корм, наполнитель, клетки и оборудование и т.д. стерилизовали автоклавом перед использованием. Голых мышей кормили в стойке ламинарного потока. Размеры опухолей и массу животных наблюдали и оценивали динамически. Мышей в каждой группе умерщвляли через 3 недели или около того, и опухоли удаляли хирургическим путем и взвешивали. Степень ингибирования опухоли рассчитывали согласно следующей формуле:

Степень ингибирования %=[(средняя масса опухоли в контрольной группе-средняя масса опухоли в группе, получающей лечение)/средняя масса опухоли в контрольной группе]×100%;

Значение Q противоопухолевого эффекта комбинации лекарственных средств рассчитывали согласно формуле Джина

$$Q = E_{a+b}/(E_a + E_b - E_a \times E_b)$$

где E_{a+b} представляет собой степень ингибирования опухоли комбинацией лекарственных средств, E_a или E_b представляет собой степень ингибирования опухоли лекарственным средством А или В соответственно. Если значение Q составляло 0,85-1,15, проявлялся аддитивный эффект (+), если значение Q составляло более 1,15, проявлялся синергический эффект (++)

В. Результаты эксперимента.

Таблица 3
Эффективность противоопухолевой терапии в отношении ксенотрансплантатной модели рака легкого человека А549, подкожно инокулированной голым мышам

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса животных x (г) начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$ (стандартное отклонение)	Степень ингибирования (%)	Q
Инъекция	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,2/24,3	0,623±0,19*	52,87	
Инъекция	12,5 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,1/25,2	0,788±0,19*	40,39	
Инъекция	6,25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,6/25,3	0,845±0,15*	36,08	
Инъекция плюс цисплатин	(25 мл плюс 1 мг)/кг	iv x 10qd плюс ip x 7qd	6/6	20,1/25,3	0,458±0,10**	65,36	0,8987
Инъекция плюс цисплатин	(12,5 мл плюс 1 мг)/кг	iv x 10qd плюс ip x 7qd	6/6	20,2/24,5	0,501±0,11**	62,10	0,9480
Инъекция плюс цисплатин	(6,25 мл плюс 1 мг)/кг	iv x 10qd плюс ip x 7qd	6/6	20,1/25,4	0,558±0,11**	57,79	0,9172
Цисплатин	1 мг/кг	ip x 7qd	6/6	20,2/24,0	0,765±0,11**	42,13	
Цисплатин	2 мг/кг	ip x 7qd	6/6	20,4/23,1	0,181±0,06*	86,31	
Пустая жировая эмульсия	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,1/26,5	1,325±0,34	—	
Контроль (NS)	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,3/26,6	1,322±0,32	—	

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с группой отрицательного контроля NS.

Г. Экспериментальное заключение.

Доказано, что инъекция согласно изобретению (25, 12,5 и 6,25 мл/кг iv ×10 qd) обладает значительным эффектом ингибирования опухоли в отношении роста рака легкого человека A549, пересаженного голым мышам.

Доказано, что эффект ингибирования опухоли совместного введения инъекции согласно изобретению с цисплатином в отношении рака легкого человека A549, пересаженного голым мышам, значительно более выражен по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или цисплатина отдельно, т.е. для совместного введения характерен значительный аддитивный эффект.

3. Степень ингибирования опухоли инъекции согласно изобретению в отношении роста гепатомы человека QGY, пересаженной голым мышам.

А. Материалы эксперимента.

Инъекция согласно изобретению (10 г/100 мл), адриамицин (Pfizer Italia S.r.l), пустая жировая эмульсия и физиологический раствор.

Б. Экспериментальный метод.

Клетки гепатомы человека QGY, криоконсервированные в жидком азоте, восстанавливали и инкубировали при 37°C в условиях 5% CO₂. Остальные стадии были аналогичны стадиям, описанным в 2Б.

В. Результаты эксперимента.

Таблица 4

Эффективность противоопухолевой терапии в отношении ксенотрансплантатной модели гепатомы человека QGY, подкожно инокулированной голым мышам

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса животных (г) начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$	Степень ингибирования (%)	Q
Инъекция	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	21,4/25,6	0,680±0,18**	41,18	
Инъекция	12,5 мл/кг	iv x 10qd	6/6	21,4/25,2	0,787±0,15**	31,92	
Инъекция	6,25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	21,5/24,9	0,790±0,18*	31,66	
Инъекция плюс адриамицин	(25 мл плюс 1 мг)/кг	iv x 10qd плюс ip x 7qd	6/6	21,8/24,9	0,502±0,16**	56,57	0,8870
Инъекция плюс адриамицин	(12,5 мл плюс 1 мг)/кг	iv x 10qd плюс ip x 7qd	6/6	21,5/24,7	0,598±0,15**	48,27	0,8312
Инъекция плюс адриамицин	(6,25 мл плюс 1 мг)/кг	iv x 10qd плюс ip x 7qd	6/6	21,8/24,7	0,627±0,12**	45,76	0,7902
Адриамицин	1 мг/кг	ip x 7qd	6/6	21,3/24,6	0,712±0,18**	38,41	
Адриамицин	2 мг/кг	ip x 7qd	6/6	21,8/23,1	0,338±0,17**	70,76	
Пустая жировая эмульсия	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	21,6/26,9	1,125±0,15	—	
NS	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	21,5/26,7	1,156±0,24	—	

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с группой отрицательного контроля (NS).

Г. Экспериментальное заключение.

Доказано, что инъекция согласно изобретению (25, 12,5 и 6,25 мл/кг, iv ×10 qd) обладает значительным эффектом ингибирования опухоли в отношении роста гепатомы человека QGY, пересаженной голым мышам.

Доказано, что эффект ингибирования опухоли совместного введения инъекции согласно изобретению с адриамицином значительно более выражен по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или адриамицина по отдельности в отношении гепатомы человека QGY, пересаженной голым мышам.

4. Степень ингибирования опухоли инъекции согласно изобретению в отношении гепатомы человека LM-3, пересаженной голым мышам.

А. Материалы эксперимента.

Инъекция согласно изобретению (10 г/100 мл), циклофосфамид (Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd), пустая жировая эмульсия и физиологический раствор.

Б. Экспериментальный метод.

Клетки гепатомы человека LM-3, криоконсервированные в жидком азоте, восстанавливали и инкубировали при 37°C в условиях 5% CO₂. Остальные стадии были аналогичны стадиям, описанным в 2Б.

В. Результаты эксперимента.

Таблица 5

Эффективность противоопухолевой терапии в отношении ксенотрансплантатной модели гепатомы человека LM-3, подкожно инокулированной голым мышам

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса животных (г) начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$	Степень ингибирования (%)	Q
Инъекция	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,2/26,3	1,043±0,16**	32,05	
Инъекция	12,5 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,3/26,2	1,092±0,28**	28,86	
Инъекция	6,25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,4/27,0	1,251±0,27*	18,50	
Инъекция плюс циклофосфамид	(25 мл плюс 15 мг)/кг	iv x 10qd плюс ip x 7qd	6/6	20,4/26,6	0,755±0,13**	50,81	0,9972
Инъекция плюс циклофосфамид	(12,5 мл плюс 15 мг)/кг	iv x 10qd плюс ip x 7qd	6/6	20,3/28,1	0,778±0,17**	49,32	1,0137
Инъекция плюс циклофосфамид	(6,25 мл плюс 15 мг)/кг	iv x 10qd плюс ip x 7qd	6/6	20,4/25,8	0,862±0,19**	43,84	1,0648
Циклофосфамид	15 мг/кг	ip x 7qd	6/6	20,7/24,8	1,108±0,09**	27,82	
Циклофосфамид	30 мг/кг	ip x 7qd	6/6	20,5/25,0	0,265±0,12**	82,74	
Пустая жировая эмульсия	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,4/27,8	1,557±0,30	—	
NS	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,6/28,0	1,535±0,28	—	

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с группой отрицательного контроля (NS).

Г. Экспериментальное заключение.

Доказано, что инъекция согласно изобретению (25, 12,5 и 6,25 мл/кг, iv x 10 qd) обладает значительным эффектом ингибирования опухоли в отношении роста гепатомы человека LM-3, пересаженной голым мышам.

Доказано, что эффект ингибирования опухоли совместного введения инъекции согласно изобретению с циклофосфамидом значительно более выражен по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или циклофосфамида по отдельности в отношении гепатомы человека LM-3, пересаженной голым мышам, т.е. для совместного введения характерен значительный аддитивный эффект.

5. Степень ингибирования опухоли инъекции согласно изобретению в отношении роста гепатомы человека SMMC-7721, пересаженной голым мышам.

А. Материалы эксперимента.

Инъекция согласно изобретению (10 г/100 мл), гемцитабина гидрохлорид (LILLY FRANCE), пустая жировая эмульсия и физиологический раствор

Б. Экспериментальный метод.

Клетки гепатомы человека SMMC-7721, криоконсервированные в жидком азоте, восстанавливали и инкубировали при 37°C в условиях 5% CO₂. Остальные стадии были аналогичны стадиям, описанным в 2Б.

В. Результаты эксперимента.

Таблица 6

Эффективность противоопухолевой терапии в отношении ксенотрансплантатной модели гепатомы человека SMMC-7721, подкожно инокулированной голым мышам

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса животных (г) начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$	Степень ингибирования (%)	Q
Иньекция	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,4/25,1	0,876±0,13**	49,71	
Иньекция	12,5 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,4/25,6	0,942±0,21**	45,92	
Иньекция	6,25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,1/24,8	1,041±0,23*	40,24	
Иньекция плюс гемцитабин	(25 мл плюс 25 мг)/кг	iv x 10qd плюс iv x 3q3d	6/6	20,5/26,1	0,610±0,09**	64,98	0,8731
Иньекция плюс гемцитабин	(12,5 мл плюс 25 мг)/кг	iv x 10qd плюс iv x 3q3d	6/6	20,9/26,5	0,632±0,14**	63,72	0,8790
Иньекция плюс гемцитабин	(6,25 мл плюс 25 мг)/кг	iv x 10qd плюс iv x 3q3d	6/6	20,4/26,4	0,661±0,16**	62,06	0,8916
Гемцитабин	25 мг/кг	iv x 3q3d	6/6	20,1/25,1	0,886±0,24**	49,14	
Гемцитабин	50 мг/кг	iv x 3q3d	6/6	20,4/24,2	0,215±0,11**	87,66	
Пустая жировая эмульсия	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,2/26,1	1,765±0,19		
NS	25 мл/кг	iv x 10qd	6/6	20,8/26,9	1,742±0,24		

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с группой отрицательного контроля (NS).

Г. Экспериментальное заключение.

Доказано, что инъекция согласно изобретению (25, 12,5 и 6,25 мл/кг, iv x 10 qd) обладает значительным эффектом ингибирования опухоли в отношении роста гепатомы человека SMMC-7721, пересаженной голым мышам.

Доказано, что эффект ингибирования опухоли совместного введения инъекции согласно изобретению с гемцитабина гидрохлоридом значительно более выражен по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или гемцитабина гидрохлорида по отдельности в отношении гепатомы человека SMMC-7721, пересаженной голым мышам, т.е. для совместного введения характерен значительный аддитивный эффект.

6. Степень ингибирования инъекции согласно изобретению в отношении саркомы S180, пересаженной голым мышам.

А. Материалы эксперимента.

Иньекция согласно изобретению (10 г/100 мл), циклофосфамид (CTX), митоксантрон (DHAD), митомин (MMC) и физиологический раствор.

Саркома S180: инокулированная мышам линии Кунминг, 19-21 г, самки.

Б. Экспериментальный метод.

Асцитическую жидкость мышей, имеющих крупную саркому S180, разбавляли физиологическим раствором (1:4) для получения клеточной суспензии концентрации приблизительно $1-2 \times 10^7$ клеток/мл. Каждой мышце инокулировали 0,2 мл суспензии подкожно в правую подмышечную область, и мышей случайным образом группировали. Введение начинали со следующих суток в соответствии с программой дозирования в табл. 7. На десятые сутки после инокуляции S180 животных умерщвляли путем цервикальной дислокации и вскрывали для извлечения опухоли. Сравнивали массы опухоли и рассчитывали степени ингибирования для каждой группы.

В. Результаты эксперимента.

Таблица 7

Эффективность противоопухолевой терапии в отношении модели саркомы S180 у мышей

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$	Степень ингибирования (%)	Q
Иньекция	25 мл/кг	iv x 7	10/10	1,18±0,23	25,32*	
Иньекция плюс CTX	25 мл/кг плюс 30 мг/кг	iv x 7 плюс ip x 2(1,3)	10/10	0,79±0,14	50,00**	0,8847
CTX	30 мг/кг	ip x 2(1,3)	10/10	0,92±0,21	41,77**	
Иньекция плюс DHAD	25 мл/кг плюс 2 мг/кг	iv x 7 плюс ip x 2(1,3)	10/10	0,52±0,13	67,09**	1,0627
DHAD	2 мг/кг	ip x 2(1,3)	10/10	0,78±0,20	50,63**	

Инъекция плюс ММС	25 мл/кг плюс 1,5 мг/кг	iv x 7 плюс ip x 2 (1,3)	10/10	0,62±0,12	60,76**	1,1220
ММС	1,5 мг/кг	ip x 2 (1,3)	10/10	0,97±0,19	38,61*	
Контроль (NS)	25 мл/кг	iv x 7	10/10	1,58±0,36	—	

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с группой отрицательного контроля (NS).

Г. Экспериментальное заключение.

Результаты демонстрируют, что инъекция согласно изобретению в комбинации с СТХ, DNAD или ММС обладает значительно более сильным эффектом ингибирования опухоли по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или химиотерапевтического лекарственного средства отдельно, т.е. для совместного введения характерен значительный аддитивный эффект.

7. Степень ингибирования инъекции согласно изобретению в отношении раковой саркомы W256, пересаженной крысам.

А. Материалы эксперимента.

Инъекция согласно изобретению (10 г/100 мл), циклофосфамид (СТХ) и физиологический раствор. Раковая саркома W256: инокулированная крысам линии Вистар, 50-60 г, самки.

Б. Экспериментальный метод.

Асцитическую жидкость крыс, имеющих крупную раковую саркому W256, разбавляли физиологическим раствором для получения клеточной суспензии концентрации приблизительно $1-2 \times 10^7$ клеток/мл. Каждой крысе инокулировали 0,2 мл суспензии подкожно в правую подмышечную область. Крыс случайным образом группировали на следующий день и начинали введение. Через две недели животных умерщвляли и вскрывали для извлечения опухоли. Сравнивали массы опухоли каждой экспериментальной группы и контрольной группы, и рассчитывали степени ингибирования опухоли.

8. Результаты эксперимента.

Таблица 8

Эффективность противоопухолевой терапии в отношении модели раковой саркомы W256 у крыс

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$	Степень ингибирования (%)	Q
СТХ	30 мг/кг	iv x 7	10/8	0,42±0,85	87,68**	
СТХ	10 мг/кг	iv x 2 (3,5)	10/10	2,12±1,22	37,83*	
Инъекция	20 мл/кг	iv x 10	10/10	1,44±0,72	57,78**	
Инъекция плюс СТХ	20 мл/кг плюс 10 мг/кг	iv x 10 + iv x 2 (3,5)	10/10	0,94±0,32	72,43**	0,9821
Инъекция	10 мл/кг	iv x 10	10/10	1,88±0,71	44,87**	
Инъекция плюс СТХ	10 мл/кг плюс 10 мг/кг	iv x 10 + iv x 2 (3,5)	10/10	1,02±0,58	70,09**	1,0664
Инъекция	5 мл/кг	iv x 10	10/9	2,13±1,19	37,54*	
Инъекция плюс СТХ	5 мл/кг плюс 10 мг/кг	iv x 10 + iv x 2 (3,5)	10/10	1,68±0,98	50,73**	0,8293
Контроль (NS)	20 мл/кг	iv x 10	10/10	3,41±1,16	—	

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с группой отрицательного контроля (NS).

Г. Экспериментальное заключение.

Результаты демонстрируют, что инъекция согласно изобретению в комбинации с СТХ обладает значительно более выраженным эффектом ингибирования опухоли по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или химиотерапевтического лекарственного средства отдельно, т.е. для совместного введения характерен значительный аддитивный эффект.

8. Степень ингибирования инъекции согласно изобретению в отношении рака поджелудочной железы человека PANC-1, пересаженного голым мышам.

А. Материалы эксперимента.

Инъекция согласно изобретению (10 г/100л), гемцитабина гидрохлорид и физиологический раствор. Рак поджелудочной железы человека PANC-1: инокулированный голым мышам линии BALB/C, 16-18 г, самки.

Б. Экспериментальный метод.

Крупные опухоли рака поджелудочной железы человека PANC-1 подкожно инокулировали самкам голых мышей линии BALB/C возраста 4 недели. Голых мышей группировали случайным образом и начинали введение. Через неделю после окончания введения мышей умерщвляли и вскрывали. Опухоли извлекали и взвешивали. Различия масс опухолей экспериментальных групп и контрольной группы сравнивали, и рассчитывали степени ингибирования опухоли.

В. Результаты эксперимента.

Таблица 9

Эффективность противоопухолевой терапии в отношении модели рака поджелудочной железы человека PANC-1 у голых мышей

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$	Степень ингибирования (%)	Q
Гемцитабин	60 мг/кг	iv x 1	6/6	0,1443±0,081	24,61	
Иньекция	50 мл/кг	iv x 10	6/6	0,1491±0,013	22,10	
Иньекция плюс гемцитабин	50 мл/кг плюс 60 мг/кг	iv x 10 + iv x 1	6/6	0,0921±0,043	51,88	1,2570
Контроль (NS)	50 мл/кг	iv x 10	6/6	0,1914±0,087	—	

Результаты демонстрируют, что инъекция согласно изобретению в комбинации с гемцитабина гидрохлоридом обладает значительно более сильным эффектом ингибирования опухоли по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или химиотерапевтического лекарственного средства отдельно, т.е. для совместного введения характерен значительный аддитивный эффект.

9. Степень ингибирования инъекции согласно изобретению в отношении рака предстательной железы человека FC-3M, пересаженного голым мышам.

А. Материалы эксперимента.

Иньекция согласно изобретению (10 г/100 мл), лейпролида ацетат (Люпрон) и физиологический раствор (NS).

Рак предстательной железы человека FC-3M: инокулированный голым мышам линии BALB/C, 17-21 г, самцы.

Б. Экспериментальный метод.

Крупные опухоли рака предстательной железы человека FC-3M гомогенизировали в физиологическом растворе (1:4). Каждой голый мышам инокулировали 0,2 мл суспензии в правую подмышечную область подкожно и мышам случайным образом группировали. Введение начинали со следующих суток. Через 21 сутки после инокуляции мышам умерщвляли. Опухоли извлекали и взвешивали. Различия масс опухолей экспериментальных групп и контрольной группы сравнивали, и рассчитывали степени ингибирования опухоли.

В. Результаты эксперимента.

Таблица 10

Эффективность противоопухолевой терапии в отношении модели рака предстательной железы человека FC-3M у голых мышей

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$	Степень ингибирования (%)	Q
Люпрон	0,75 мл/кг	iv x 1	6/6	0,98±0,23	36,36**	
Люпрон	1,5 мл/кг	iv x 1	6/6	0,76±0,14	50,65**	
Иньекция	12,5 мл/кг	iv x 10	6/6	1,12±0,24	27,27	
Иньекция плюс Люпрон	12,5 мл/кг плюс 0,75 мл/кг	iv x 10 + iv x 1	6/6	0,52±0,13	66,23**	1,2330
Иньекция	25 мл/кг	iv x 10	6/6	0,77±0,15	50,00**	
Иньекция плюс Люпрон	25 мл/кг плюс 1,5 мл/кг	iv x 10 + iv x 1	6/6	0,45±0,16	70,78**	0,9397
Контроль (NS)	25 мл/кг	iv x 10	6/6	0,54±0,20	—	

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с группой отрицательного контроля (NS).

Результаты демонстрируют, что инъекция согласно изобретению в комбинации с Люпроном обладает значительно более сильным эффектом ингибирования опухоли по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или химиотерапевтического лекарственного средства отдельно, т.е. для совместного введения характерен значительный аддитивный эффект.

10. Степень ингибирования инъекции согласно изобретению в отношении рака молочной железы человека Vcap37, пересаженного голым мышам.

А. Материалы эксперимента.

Иньекция согласно изобретению (10 г/100 мл), инъекция доцетакселя (таксотер, 20 мг/флакон) и физиологический раствор.

Рак молочной железы человека Vcap37: инокулированный голым мышам линии BALB/C (класса свободных от патогенной микрофлоры), 18-20 г, самки.

Б. Экспериментальный метод.

Крупные опухоли рака молочной железы человека Vcar37 гомогенизировали в физиологическом растворе для получения клеточной суспензий в концентрации $1-2 \times 10^7$ клеток/мл. Каждой голый мышью инокулировали 0,2 мл суспензии подкожно в правую подмышечную область и мышью случайным образом группировали. Введение начинали с 7 суток после инокуляции. Через 20 суток после инокуляции мышью умерщвляли. Опухоли извлекали и взвешивали. Различия масс опухолей экспериментальных групп и контрольной группы сравнивали и рассчитывали степени ингибирования опухоли и значения Q.

В. Результаты эксперимента.

Таблица 11

Эффективность противоопухолевой терапии в отношении модели рака молочной железы человека Vcar37 у голых мышей

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$	Степень ингибирования (%)	Q
Контроль (NS)	25 мл/кг	iv x 10	10/10	2,94±0,81		
Доцетаксель	25 мг/кг	ip x 1	6/6	1,27±0,88**	56,80	
Инъекция	6,25 мл/кг	iv x 10	6/6	1,86±0,32**	36,73	
	12,5 мл/кг	iv x 10	6/6	1,41±0,65**	52,04	
	25 мл/кг	iv x 10	6/6	1,18±0,59**	59,86	
Инъекция плюс доцетаксель	6,25 мл/кг + 25 мг/кг	iv x 10 плюс ip x 1	6/6	0,87±0,45**	70,41	0,9689
Инъекция плюс доцетаксель	12,5 мл/кг + 25 мг/кг	iv x 10 плюс ip x 1	6/6	0,94±0,98**	68,03	0,8581
Инъекция плюс доцетаксель	25 мл/кг + 25 мг/кг	iv x 10 плюс ip x 1	6/6	0,72±0,36**	75,51	0,9135

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с группой отрицательного контроля (NS).

Эффекты ингибирования опухоли инъекции согласно изобретению в комбинации с инъекцией доцетакселя были значительно более выраженными по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или доцетакселя по отдельности в отношении рака молочной железы человека Vcar37, пересаженного голым мышам. В данном эксперименте было продемонстрировано, что для комбинации инъекции согласно изобретению с доцетакселем характерен значительный аддитивный эффект.

11. Степень ингибирования инъекции согласно изобретению в отношении рака молочной железы человека MDA-MB-435, пересаженного голым мышам.

А. Материалы эксперимента.

Инъекция согласно изобретению (10 г/100 мл), инъекция паклитакселя (30 мг/5 мл) и физиологический раствор

Рак молочной железы человека MDA-MB-435: инокулированный голым мышам линии BALB/C (класса свободных от патогенной микрофлоры), 18-20 г, самки

Б. Экспериментальный метод.

Крупные опухоли рака молочной железы человека MDA-MB-435 гомогенизировали в физиологическом растворе для получения клеточной суспензий в концентрации $1-2 \times 10^7$ клеток/мл. Каждой голый мышью инокулировали 0,2 мл суспензии подкожно в правую подмышечную область и мышью случайным образом группировали. Введение начинали с 7 суток после инокуляции. Через 18 суток после инокуляции мышью умерщвляли. Опухоли извлекали и взвешивали. Различия масс опухолей экспериментальных групп и контрольной группы сравнивали и рассчитывали степени ингибирования опухоли и значения Q.

В. Результаты эксперимента.

Таблица 12

Эффективность противоопухолевой терапии в отношении модели рака молочной железы человека MDA-MB-435 у голых мышей

Группа образца	Доза	Режим дозирования	Число животных начало/конец	Масса опухоли (г) $\bar{x} \pm SD$	Степень ингибирования (%)	Q
Контроль (NS)	25 мг/кг	iv x 10	12/12	2,72±0,39		
Паклитаксель	50 мг/кг	ip x 1	6/6	1,01±0,33**	62,87	
Инъекция	6,25 мг/кг	iv x 10	6/6	1,53±0,26**	43,75	
	12,5 мг/кг	iv x 10	6/6	1,22±0,25**	55,15	
	25 мг/кг	iv x 10	6/6	0,66±0,07**	75,74	
Инъекция плюс паклитаксель	6,25 мг/кг плюс 50 мг/кг	iv x 10 плюс ip x 1	6/6	0,93±0,48**	65,81	0,8318
Инъекция плюс паклитаксель	12,5 мг/кг плюс 50 мг/кг	iv x 10 плюс ip x 1	6/6	0,76±0,45**	72,06	0,8646
Инъекция плюс паклитаксель	25 мг/кг плюс 50 мг/кг	iv x 10 плюс ip x 1	6/6	0,48±0,32**	82,35	0,9050

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с группой отрицательного контроля.

Эффекты ингибирования опухоли инъекции согласно изобретению в комбинации с инъекцией паклитакселя были значительно более выраженными по сравнению с эффектом инъекции согласно изобретению или инъекции паклитакселя по отдельности в отношении рака молочной железы человека MDA-MB-435, пересаженного голым мышам. В данном эксперименте было продемонстрировано, что для комбинации инъекции согласно изобретению с паклитакселем характерен значительный аддитивный эффект.

12. Клиническая эффективность капсул согласно изобретению в комбинации с химиотерапией при лечении рака яичника.

А. Клинические данные и способ лечения.

58 пациентов, страдающих раком яичника на поздней стадии, были случайным образом разделены на две группы: группа I, получающая капсулы согласно изобретению, и контрольная группа II. В 30 случаях в Группе I использовали программу ТК (таксол+карбоплатин) в комбинации с капсулой согласно изобретению; в 28 случаях в контрольной группе использовали только программу ТК. Исходные данные обеих групп были сопоставимы (p более 0,05). Таксол (175 мг/м²) вводили на 1-е сутки, а карбоплатин (AUC составляет 5) вводили на 1-е сутки и повторяли введение каждые 3 недели. Проводили 4-6 циклов химиотерапии исходя из благоприятной ситуации для пациента. Капсулу согласно изобретению (6 капсул, 3 р/сутки) вводили непрерывно до проявления прогрессирования заболевания или недопустимых токсических и побочных эффектов.

Б. Терапевтическая оценка.

(1) Частота ответа и частота контроля заболевания: краткосрочные эффекты оценивали и анализировали каждые 2 цикла химиотерапии с использованием критериев RECIST (критерии оценки ответа в твердых опухолях), а результаты оценки классифицировали на 4 степени: полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабилизация заболевания (SD) и прогрессирование заболевания (PD). Степень реакции (RR) рассчитывали с использованием CR плюс PR; и степень контроля заболевания (DCR) рассчитывали с использованием CR плюс PR плюс SD. Через четыре недели терапевтические эффекты были подтверждены для всех пациентов с CR и PR.

(2) Токсические и побочные эффекты: Общие терминологические критерии (NC1-CTC AE) версии 3.0 были использованы для анализа неблагоприятных эффектов. Токсические реакции оценивались от 0 до V степени.

В. Результаты.

(1) Кратковременные эффекты: Группа I, частота ответа составила 46,7% (0 случаев для степени CR, 14 случаев для степени PR, 8 случаев для степени SD и 8 случаев для степени PD), а частота контроля заболевания составила 73,3%; Группа II, частота ответа составила 39,3% (0 случаев для степени CR, 11 случаев для степени PR, 6 случаев для степени SD и 11 случаев для класса PD), а частота контроля заболевания составила 60,7%. Как частота ответа, так и частота контроля заболевания в Группе I были значительно выше, чем в Группе II.

(2) Токсические и побочные эффекты: оценка 58 пациентов показала, что наиболее частыми токсическими и побочными эффектами были желудочно-кишечные реакции, миелосупрессия, нейротоксичность, миалгия и артралгия и т.д. Уровни миелосупрессии степени 3/4 в группе согласно изобретению (группа I) и контрольной группе (группа II) составили 42,5 и 54% соответственно; уровни лихорадочной нейтропении/инфекции степени 3/4 в группе согласно изобретению (группа I) и контрольной группе

(группа II) составили 12 и 19% соответственно. Смертельных случаев не было в обеих группах. Тошнота, рвота, нейротоксичность, миалгия и артралгия были более распространены в контрольной группе. Уровень усталости в группе согласно изобретению был значительно ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, можно видеть, что комбинация капсулы согласно изобретению с таксолом и карбоплатином имеет более высокую частоту ответа при лечении рака яичника на поздней стадии и более низкую токсическую реакцию, связанную с химиотерапией, и может эффективно улучшать качество жизни пациентов.

13. Эффект капсулы согласно изобретению на гиперплазию предстательной железы, вызванную имплантацией уrogenитального синуса у мышей.

А. Материалы эксперимента.

Капсула согласно изобретению, таблетка для лечения предстательной железы (цернилтон®, PuShi-TaiPian) (экстракты пыльцы P5 70 мг, EA10 4 мг), инъекция NaCl (2,25 г/250 мл, 250 мл/флакон), пентобарбитал натрия, оливковое масло, пенициллин натрия для инъекции (800 000 единиц/флакон)

Животное: мыши линии ICR чистого класса, голодающие в течение ночи перед введением в эксперимент.

В. Экспериментальный метод.

Подготовка уrogenитального синуса: мышей линии ICR в половой зрелости, 20 самок и 10 самцов, 25-30 г, содержали в клетке в соотношении самка:самец, составляющем 2:1. Каждое утро вульву каждой мыши исследовали с использованием пинцета для обнаружения появления копулятивной пробки. Феномен появления белой эмболии во влагалище, образующейся за счет затвердевшей спермы, указывает на то, что произошло совокупление. Сутки, когда появилась копулятивная пробка, рассматривались как первые сутки беременности. Самку мыши на 16-ые сутки после оплодотворения умерщвляли, а 16-дневного эмбриона асептически вынимали. Уrogenитальный синус помещали в стеклянную закрытую чашку Петри, наполненную физиологическим раствором.

Моделирование: Шестьдесят самцов мышей линии ICR (25-30 г) в половой зрелости анестезировали пентобарбиталом натрия путем внутрибрюшинной инъекции. Брюшную полость каждой мыши асептически надрезали, а вентральную предстательную железу аккуратно отделяли. Ткани уrogenитального синуса трех 16-дневных плодов мышей той же линии пересаживали в вентральную предстательную железу. 10 мышам в группе ложной операции делали прокол в брюшной полости, но не имплантировали ткани уrogenитального синуса. Все мыши получали пенициллин (20000 единиц, внутрибрюшинно) в течение трех дней после операции.

Группирование и введение: Мышей без аномалий через трое суток после операции делили на следующие группы: группа ложной операции, модельная группа, группа положительного контроля (цернилтон 60 мг/кг) и группы, получающие капсулу согласно изобретению (высокой дозы 9 г/кг, средней дозы 3 г/кг и низкой дозы 1 г/кг). Внутрижелудочное введение (0,1 мл/10 г) проводили в течение 28 суток и мышам в группе ложной операции и модельной группе давали тот же объем оливкового масла.

Индексы обнаружения: (1) масса тела, (2) влажная масса вентральной предстательной железы и индекс предстательной железы (влажная масса предстательной железы/масса тела); (3) патологические изменения тканей вентральной предстательной железы (критерии оценки приведены в табл. 13).

Таблица 13
Критерии оценки гиперплазии ткани предстательной железы в патологическом исследовании

(1) На основании размера простатического ацинарного просвета и количества выделений в просвете	
-:	Простатический ацинарный просвет различных размеров и неправильных форм с окрашенными в розовый выделениями;
+	Часть простатического ацинарного просвета, расширенная и плотно упакованная, с увеличивающимися и углубляющимися выделениями;
++:	Простатический ацинарный просвет, явно расширенный и плотно упакованный, с явно увеличивающимися и углубляющимися выделениями;
(2) На основании степени пролиферации фибробласта в мезенхиме предстательной железы	
-:	Отсутствие или случайный гиперпластический фибробласт в мезенхиме;
+	Мало гиперпластических фибробластов в мезенхиме, находящихся на большом расстоянии друг от друга;
++:	Много гиперпластических фибробластов в мезенхиме;
+++:	Большое количество гиперпластических фибробластов в мезенхиме, в кластерах или связках.
(3) На основании морфологии, нормальности конфигурации и степени гиперплазии железистого эпителия	
-:	Столбчатый или кубовидный однослойный железистый эпителий, выступающий в направлении ацинарного просвета с образованием складки, с клеточными ядрами, расположенными в основании, нормальная конфигурация;
+	В основном нормальная морфология эпителия, но конфигурация менее нормальная;
++:	Часть эпителия разрослась из монослоя в бислой, ненормальная конфигурация;
+++:	Большая часть эпителия разрослась из монослоя в бислой или даже 3-4 слоя, явно ненормальная конфигурация.

В. Результаты эксперимента.

Таблица 14
Эффекты на вентральную предстательную железу в модели гиперплазии предстательной железы, вызванной имплантацией урогенитального синуса у мышей ($\bar{X} \pm s$, n равно 10)

Группа	Доза	Влажная масса вентральной предстательной железы (мг)	Индекс вентральной предстательной железы (мг/10 г массы тела)
Ложная операция	-	17,8±7,0	4,16±1,60
Модельная группа	-	50,1±14,0 ^{###}	12,18±3,74 ^{###}
Цернилтон	60 мг/кг	30,7±9,0**	7,30±2,11**
Капсула согласно изобретению	9 г/кг	30,9±14,2*	7,25±3,25*
Капсула согласно изобретению	3 г/кг	32,3±6,2**	7,47±2,42**
Капсула согласно изобретению	1 г/кг	36,5±8,8*	8,50±2,08*

^{###} - p менее 0,001 по сравнению с группой ложной операции;

* - p менее 0,05;

** - p менее 0,01 по сравнению с модельной группой, t-критерий.

Таблица 15

Эффекты на вентральную предстательную железу и выделения в просвете вентральной предстательной железы в модели гиперплазии предстательной железы, вызванной имплантацией уrogenитального синуса у мышей (n=10)

Группа	Доза	Размер простатического ацинарного просвета и количество выделений в просвете*		
		—	+	++
Ложная операция	—	10	0	0
Модельная группа	—	1	5	4
Цернилтон	60 мг/кг	4	5	1
Капсула согласно изобретению	9 г/кг	4	5	0
Капсула согласно изобретению	3 г/кг	3	4	2
Капсула согласно изобретению	1 г/кг	2	3	2

* - число животных в соответствующем классе патологических изменений.

Таблица 16

Эффект на пролиферацию фибробласта в мезенхиме вентральной предстательной железы в модели гиперплазии предстательной железы, вызванной имплантацией уrogenитального синуса у мышей (n=10)

Группа	Доза	Степень пролиферации фибробласта в мезенхиме предстательной железы*			
		—	+	++	+++
Ложная операция	—	5	4	1	0
Модельная группа	—	0	5	3	2
Цернилтон	60 мг/кг	2	8	0	0
Капсула согласно изобретению	9 г/кг	8	4	0	0
Капсула согласно изобретению	3 г/кг	2	6	0	0
Капсула согласно изобретению	1 г/кг	2	6	1	2

* - число животных в соответствующем классе патологических изменений.

Таблица 17

Эффекты на морфологию и конфигурацию железистого эпителия вентральной предстательной железы в модели гиперплазии предстательной железы, вызванной имплантацией уrogenитального синуса у мышей (n=10)

Группа	Доза	Морфология, нормальность конфигурации и степень пролиферации железистого эпителия *			
		—	+	++	+++
Ложная операция	—	6	3	1	0
Модельная группа	—	0	1	6	3
Цернилтон	60 мг/кг	2	6	2	0
Капсула согласно изобретению	9 г/кг	4	3	3	0
Капсула согласно изобретению	3 г/кг	0	8	4	0
Капсула согласно изобретению	1 г/кг	0	0	9	2

* - число животных в соответствующем классе патологических изменений.

Таблица 18

Эффекты на область простатического ацинарного просвета и толщины железистого эпителия вентральной предстательной железы в модели гиперплазии предстательной железы, вызванной имплантацией урогенитального синуса у мышей ($\bar{X} \pm s$, n=10)

Группа	Доза	Область простатического ацинарного просвета ($\times 10^4$ мкм ²)	Толщина железистого эпителия (мкм)
Ложная операция	—	2,53 \pm 1,11	11,70 \pm 3,17
Модельная группа	—	6,46 \pm 3,40 ^{##}	22,44 \pm 4,46 ^{###}
Цернилтон	60 мг/кг	2,72 \pm 0,92 ^{**}	15,19 \pm 4,18 ^{***}
Капсула согласно изобретению	9 г/кг	2,12 \pm 1,11 ^{**}	13,25 \pm 3,24 ^{***}
Капсула согласно изобретению	3 г/кг	2,29 \pm 1,04 ^{**}	15,12 \pm 3,32 ^{***}
Капсула согласно изобретению	1 г/кг	3,63 \pm 1,26 [*]	18,52 \pm 5,22 ^{***}

^{##} - p менее 0,01;

^{###} - менее 0,001 по сравнению с группой ложной операции;

^{*} - p менее 0,05;

^{**} - p менее 0,01;

^{***} - p менее 0,001 по сравнению с модельной группой, t-критерий.

У мышей с гиперплазией предстательной железы, вызванной имплантацией урогенитального синуса, внутривенное введение 1-9 г/кг капсулы согласно изобретению в течение 28 суток значительно уменьшило увеличение влажной массы вентральной предстательной железы и индекса предстательной железы; явно улучшило патологические изменения, например пролиферацию фибробласта в мезенхиме простаты, увеличение простатического ацинарного просвета, пролиферацию железистого эпителия и увеличение выделений в просвете и т.д.; и значительно уменьшило области простатического ацинарного просвета и толщину железистого эпителия. Очевидно, что капсула согласно изобретению оказывает значительные терапевтические эффекты на гиперплазию предстательной железы, вызванную имплантацией урогенитального синуса у мышей.

Суммируя вышеизложенное, композиция масла семян коикса согласно изобретению обладает определенными ингибирующими эффектами в отношении рака легкого человека A549, рака печени человека QGY, LM-3 и SMMC-7721, саркомы S180, раковой саркомы W256 и т.д., пересаженных голым мышам. Комбинация инъекции или капсулы согласно изобретению с маленькими дозами цисплатина, циклофосфамида, гемцитабина гидрохлорида, митоксантрона, митомицина, люпрона, доцетакселя, паклитакселя (Таксола) или карбоплатина оказывает значительный аддитивный эффект в отношении роста рака легкого человека A549, рака печени человека LM-3 и SMMC-7721, саркомы S180, раковой саркомы W256, рака поджелудочной железы человека, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака яичника. Капсула согласно изобретению обладает значительным терапевтическим эффектом в отношении гиперплазии предстательной железы у мышей.

Дальнейшие эксперименты подтвердили, что композиция масла семян коикса согласно изобретению и ее препараты могут достигать желаемых эффектов, описанных выше в экспериментальных примерах.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не являются ограничением изобретения.

Подробное описание предпочтительных воплощений

Пример 1. Получение композиции масла семян коикса.

Сверхкритическая экстракция диоксидом углерода.

Семена коикса измельчали в порошок с размером частиц 60 меш и экстрагировали с использованием двух 600-л экстракторов для сверхкритической экстракции CO₂. Порошок семян коикса помещали в экстрактор. Подогреватель CO₂, экстрактор и разделительную колонку нагревали с помощью горячей воды, циркулирующей в рубашке, так чтобы температура экстракции и температура разделения составляли 40 и 45°C соответственно, а температуры на выходе из сепаратора I и сепаратора II поддерживались на отметке 50 и 35°C соответственно. Жидкий CO₂ подавали под давлением в подогреватель CO₂ с помощью насоса высокого давления с расходом 2 т/ч, превращая его во флюид в сверхкритическом состоянии. В экстракторе масло экстрагировали флюидом CO₂ под давлением 20 МПа. Затем флюид CO₂ с этим маслом подавали на разделительную колонку, а давление разделительной колонки поддерживали на уровне 7 МПа для отделения масла. Газообразный CO₂ из разделительной колонки последовательно поступал в сепаратор I и сепаратор II, давление в которых поддерживалось на уровне 7 и 6 МПа соответственно. Отделенные примеси, такие как вода, удаляли. Газообразный CO₂, проходя через конденсатор, переходил в жидкое состояние для повторного использования. Непрерывная экстракция в течение 2,5 ч приводила к образованию неочищенной композиции масла семян коикса.

Очистка.

К неочищенной композиции масла семян коикса, полученной сверхкритической экстракцией CO_2 , добавляли 60% петролейного эфира (60°C) относительно массы масла. 45% водного раствора NaOH (2%) относительно массы масла добавляли в соответствии с кислотным числом. После перемешивания в течение 10 мин и выдерживания в течение 20 ч нижний грязный слой удаляли. Верхний слой промывали очищенной водой и выдерживали 22 ч. После удаления нижнего слоя отработанной воды верхний слой повторно промывали. После выдерживания в течение еще 46 ч нижний слой отработанной воды удаляли, а верхний слой деэмульгировали путем добавления 80% ацетона относительно массы масла. После выдерживания в течение 3 ч нижний слой отработанного ацетона удаляли. К верхнему масляному слою добавляли 5% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин и фильтровали. Фильтрат нагревали, добавляли 4% активированного каолина относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин при 45°C и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и повторно промывали очищенной водой. После выдерживания в течение 1 ч нижний слой отработанной воды удаляли. Верхний масляный слой нагревали и сушили в вакууме в атмосфере азота. Затем добавляли 10% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы масла. Смесь перемешивали и выдерживали в холодном месте. После фильтрации отфильтрованное масло концентрировали в атмосфере азота путем нагревания в вакууме и затем стерилизовали путем сухого нагревания в вакууме при 165°C в течение 1,5 ч. После охлаждения масло фильтровали через 0,2-мкм микропористую мембрану и раздельно загружали в 500-мл стеклянные инфузионные флаконы в атмосфере азота, а затем флаконы герметизировали. Таким образом получали композицию масла семян коикса с выходом 4,5%. Были определены следующие физико-химические константы: удельный вес при 20°C - 0,915; показатель преломления при 20°C - 1,471; кислотное число - 0,18; йодное число - 102; число омыления - 190.

Пример 2. Получение композиции масла семян коикса.

Сверхкритическая экстракция диоксидом углерода.

Семена коикса измельчали в порошок с размером частиц 80 меш и экстрагировали с использованием двух 600-л экстракторов для сверхкритической экстракции CO_2 . Порошок семян коикса помещали в экстрактор. Подогреватель CO_2 , экстрактор и разделительную колонку нагревали с помощью горячей воды, циркулирующей в рубашке, так, чтобы температура экстракции и температура разделения составляли 40 и 40°C соответственно, а температуры на выходе из сепаратора I и сепаратора II поддерживались на уровне 20 и 15°C соответственно. Жидкий CO_2 подавали под давлением в подогреватель CO_2 с помощью насоса высокого давления с расходом 1 т/ч, превращая его во флюид в сверхкритическом состоянии. В экстракторе масло экстрагировали флюидом CO_2 под давлением 22 МПа. Затем флюид CO_2 с этим маслом подавали на разделительную колонку, а давление разделительной колонки поддерживали на уровне 8 МПа для отделения масла. Газообразный CO_2 из разделительной колонки последовательно поступал в сепаратор I и сепаратор II, давление в которых поддерживалось на уровне 6 и 5 МПа соответственно. Отделенные примеси, такие как вода, удаляли. Газообразный CO_2 , проходя через конденсатор, переходил в жидкое состояние для повторного использования. Непрерывная экстракция в течение 2 ч приводила к образованию неочищенной композиции масла семян коикса.

Очистка.

К неочищенной композиции масла семян коикса, полученной сверхкритической экстракцией CO_2 , добавляли 60% петролейного эфира (90°C) относительно массы масла. 56% водного раствора NaOH (2%) относительно массы масла добавляли в соответствии с кислотным числом. После перемешивания в течение 10 мин и выдерживания в течение 22 ч, нижний грязный слой удаляли. Верхний слой промывали очищенной водой и выдерживали 20 ч. После удаления нижнего слоя отработанной воды верхний слой подвергали повторному промыванию. После выдерживания в течение еще 48 ч нижний слой отработанной воды удаляли, а верхний слой деэмульгировали путем добавления 90% ацетона относительно массы масла. После выдерживания в течение 2 ч нижний слой отработанного ацетона удаляли. К верхнему масляному слою добавляли 8% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин и фильтровали. Фильтрат нагревали, добавляли 6% активированного каолина относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин при 42°C и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и повторно промывали очищенной водой. После выдерживания в течение 2 ч нижний слой отработанной воды удаляли. Верхний масляный слой нагревали и сушили в вакууме в атмосфере азота. Затем добавляли 8% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы масла. Смесь перемешивали и выдерживали в холодном месте. После фильтрации отфильтрованное масло концентрировали в атмосфере азота путем нагревания в вакууме и затем стерилизовали путем сухого нагревания в вакууме при 170°C в течение 1,5 ч. После охлаждения масло фильтровали через 0,2-мкм микропористую мембрану и раздельно загружали в 500-мл стеклянные инфузионные флаконы в атмосфере азота, а затем флаконы герметизировали. Таким образом получали композицию масла семян коикса с выходом 4,9%. Были определены следующие физико-химические константы: удельный вес при 20°C - 0,920; показатель преломления при 20°C - 1,473; кислотное число - 0,19; йодное число - 104; число омыления - 186.

Пример 3. Получение композиции масла семян коикса.

Сверхкритическая экстракция диоксидом углерода.

Семена коикса измельчали в порошок с размером частиц 10 меш и экстрагировали с использованием двух 600-л экстракторов для сверхкритической экстракции CO₂. Порошок семян коикса помещали в экстрактор. Подогреватель CO₂, экстрактор и разделительную колонку нагревали с помощью горячей воды, циркулирующей в рубашке, так, чтобы температура экстракции и температура разделения составляли 33 и 39°C соответственно, а температуры на выходе из сепаратора I и сепаратора II поддерживались на уровне 30 и 20°C соответственно. Жидкий CO₂ подавали под давлением в подогреватель CO₂ с помощью насоса высокого давления с расходом 3 т/ч, превращая его во флюид в сверхкритическом состоянии. В экстракторе масло экстрагировали флюидом CO₂ под давлением 19 МПа. Затем флюид CO₂ с этим маслом подавали на разделительную колонку, а давление разделительной колонки поддерживали на уровне 9 МПа для отделения масла. Газообразный CO₂ из разделительной колонки последовательно поступал в сепаратор I и сепаратор II, давление в которых поддерживалось на уровне 5 и 4 МПа соответственно. Отделенные примеси, такие как вода, удаляли. Газообразный CO₂, проходя через конденсатор, переходил в жидкое состояние для повторного использования. Непрерывная экстракция в течение 3 ч приводила к образованию неочищенной композиции масла семян коикса.

Очистка.

К неочищенной композиции масла семян коикса, полученной сверхкритической экстракцией CO₂, добавляли 60% петролейного эфира (80°C) относительно массы масла. 36% водного раствора NaOH (2%) относительно массы масла добавляли в соответствии с кислотным числом. После перемешивания в течение 10 мин и выдерживания в течение 18 ч нижний грязный слой удаляли. Верхний слой промывали очищенной водой и выдерживали 18 ч. После удаления нижнего слоя отработанной воды верхний слой подвергали повторному промыванию. После выдерживания в течение еще 42 ч нижний слой отработанной воды удаляли, а верхний слой деэмульгировали путем добавления 75% ацетона относительно массы масла. После выдерживания в течение 2 ч нижний слой отработанного ацетона удаляли. К верхнему масляному слою добавляли 3% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин и фильтровали. Фильтрат нагревали, добавляли 2% активированного каолина относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин при 47°C и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и повторно промывали очищенной водой. После выдерживания в течение 1 ч нижний слой отработанной воды удаляли. Верхний масляный слой нагревали и сушили в вакууме в атмосфере азота. Затем добавляли 12% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы масла. Смесь перемешивали и выдерживали в холодном месте. После фильтрации отфильтрованное масло концентрировали в атмосфере азота путем нагревания в вакууме и затем стерилизовали путем сухого нагревания в вакууме при 160°C в течение 2 ч. После охлаждения масло фильтровали через 0,2-мкм микропористую мембрану и раздельно загружали в 500-мл стеклянные инфузионные флаконы в атмосфере азота, а затем флаконы герметизировали. Таким образом получали композицию масла семян коикса с выходом 4,7%. Были определены следующие физико-химические константы: удельный вес при 20°C - 0,918; показатель преломления при 20°C - 1,474; кислотное число - 0,15; йодное число - 100; число омыления - 194.

Пример 4. Получение композиции масла семян коикса.

Сверхкритическая экстракция диоксидом углерода.

Семена коикса измельчали в порошок с размером частиц 50 меш и экстрагировали с использованием двух 600-л экстракторов для сверхкритической экстракции CO₂. Порошок семян коикса помещали в экстрактор. Подогреватель CO₂, экстрактор и разделительную колонку нагревали с помощью горячей воды, циркулирующей в рубашке, так, чтобы температура экстракции и температура разделения составляли 35 и 42°C соответственно, а температуры на выходе из сепаратора I и сепаратора II поддерживались на уровне 40 и 30°C соответственно. Жидкий CO₂ подавали под давлением в подогреватель CO₂ с помощью насоса высокого давления с расходом 1,5 т/ч, превращая его во флюид в сверхкритическом состоянии. В экстракторе масло экстрагировали флюидом CO₂ под давлением 21 МПа. Затем флюид CO₂ с этим маслом подавали на разделительную колонку, а давление разделительной колонки поддерживали на уровне 10 МПа для отделения масла. Газообразный CO₂ из разделительной колонки последовательно поступал в сепаратор I и сепаратор II, давление в которых поддерживалось на уровне 7 и 5 МПа соответственно. Отделенные примеси, такие как вода, удаляли. Газообразный CO₂, проходя через конденсатор, переходил в жидкое состояние для повторного использования. Непрерывная экстракция в течение 2 ч приводила к образованию неочищенной композиции масла семян коикса.

Очистка.

К неочищенной композиции масла семян коикса, полученной сверхкритической экстракцией CO₂, добавляли 60% петролейного эфира (70°C) относительно массы масла. 50% водного раствора NaOH (2%) относительно массы масла добавляли в соответствии с кислотным числом. После перемешивания в течение 10 мин и выдерживания в течение 19 ч нижний грязный слой удаляли. Верхний слой промывали очищенной водой и выдерживали 21 ч. После удаления нижнего слоя отработанной воды верхний слой подвергали повторному промыванию. После выдерживания в течение еще 50 ч нижний слой отработанной воды удаляли, а верхний слой деэмульгировали путем добавления 85% ацетона относительно массы

масла. После выдерживания в течение 4 ч нижний слой отработанного ацетона удаляли. К верхнему масляному слою добавляли 6% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин и фильтровали. Фильтрат нагревали, добавляли 5% активированного каолина относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин при 50°C и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и повторно промывали очищенной водой. После выдерживания в течение 1 ч нижний слой отработанной воды удаляли. Верхний масляный слой нагревали и сушили в вакууме в атмосфере азота. Затем добавляли 11% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы масла. Смесь перемешивали и выдерживали в холодном месте. После фильтрации отфильтрованное масло концентрировали в атмосфере азота путем нагревания в вакууме и затем стерилизовали путем сухого нагревания в вакууме при 162°C в течение 2 ч. После охлаждения масло фильтровали через 0,2-мкм микропористую мембрану и раздельно загружали в 500-мл стеклянные инфузионные флаконы в атмосфере азота, а флаконы герметизировали. Таким образом получали композицию масла семян коикса с выходом 4,0%. Были определены следующие физико-химические константы: удельный вес при 20°C - 0,920; показатель преломления при 20°C - 1,471; кислотное число - 0,16; йодное число - 105; число омыления - 192.

Пример 5. Получение композиции масла семян коикса.

Сверхкритическая экстракция диоксидом углерода.

Семена коикса измельчали в порошок с размером частиц 30 меш и экстрагировали с использованием двух 600-л экстракторов для сверхкритической экстракции CO₂. Порошок семян коикса помещали в экстрактор. Подогреватель CO₂, экстрактор и разделительную колонку нагревали с помощью горячей воды, циркулирующей в рубашке, так, чтобы температура экстракции и температура разделения составляли 42 и 45°C соответственно, а температуры на выходе из сепаратора I и сепаратора II поддерживались на уровне 35 и 25°C соответственно. Жидкий CO₂ подавали под давлением в подогреватель CO₂ с помощью насоса высокого давления с расходом 2,5 т/ч, превращая его во флюид в сверхкритическом состоянии. В экстракторе масло экстрагировали флюидом CO₂ под давлением 23 МПа. Затем флюид CO₂ с этим маслом подавали на разделительную колонку, а давление разделительной колонки поддерживали на уровне 8 МПа для отделения масла. Газообразный CO₂ из разделительной колонки последовательно поступал в сепаратор I и сепаратор II, давление в которых поддерживалось на уровне 6 и 4 МПа соответственно. Отделенные примеси, такие как вода, удаляли. Газообразный CO₂, проходя через конденсатор, переходил в жидкое состояние для повторного использования. Непрерывная экстракция в течение 2,5 ч приводила к образованию неочищенной композиции масла семян коикса.

Очистка.

К неочищенной композиции масла семян коикса, полученной сверхкритической экстракцией CO₂, добавляли 60% петролейного эфира (80°C) относительно массы масла. 40% водного раствора NaOH (2%) относительно массы масла добавляли в соответствии с кислотным числом. После перемешивания в течение 10 мин и выдерживания в течение 24 ч нижний грязный слой удаляли. Верхний слой промывали очищенной водой и выдерживали 24 ч. После удаления нижнего слоя отработанной воды верхний слой подвергали повторному промыванию. После выдерживания в течение еще 44 ч нижний слой отработанной воды удаляли, а верхний слой деэмульгировали путем добавления 70% ацетона относительно массы масла. После выдерживания в течение 3 ч нижний слой отработанного ацетона удаляли. К верхнему масляному слою добавляли 4% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин и фильтровали. Фильтрат нагревали, добавляли 3% активированного каолина относительно массы неочищенного масла, перемешивали 30 мин при 40°C и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и повторно промывали очищенной водой. После выдерживания в течение 1,5 ч нижний слой отработанной воды удаляли. Верхний масляный слой нагревали и сушили в вакууме в атмосфере азота. Затем добавляли 9% активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы масла. Смесь перемешивали и выдерживали в холодном месте. После фильтрации отфильтрованное масло концентрировали в атмосфере азота путем нагревания в вакууме и затем стерилизовали путем сухого нагревания в вакууме при 165°C в течение 1,5 ч. После охлаждения масло фильтровали через 0,2-мкм микропористую мембрану и раздельно загружали в 500-мл стеклянные инфузионные флаконы в атмосфере азота, а затем флаконы герметизировали. Таким образом получали композицию масла семян коикса с выходом 4,3%. Были определены следующие физико-химические константы: удельный вес при 20°C - 0,916; показатель преломления при 20°C - 1,473; кислотное число - 0,14; йодное число - 101; число омыления - 192.

Пример 6.

8000 мг композиции масла семян коикса растворяли в 10 мл н-гексана с использованием ультразвукового способа растворения и готовили в виде раствора композиции масла семян коикса в ацетоне (50 мг/мл). Этот раствор разделяли на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии СНЕТАН-НР100 (колонка: Venusil XBP silica, 20×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза: н-гексан/ацетон 94:6 (об./об.); объем вводимой пробы 15 мл; расход: 18 мл/мин; испарительный детектор светорассеяния: температура дрейфовой трубки 45°C, расход газа-носителя 2,0 л/мин). Пиковую фракцию при времени выхода пика 15,8 мин собирали и концентрировали в вакууме при 30°C. Концентриро-

ванную фракцию переносили в 10 мл пробирку для образцов и продували азотом при температуре окружающей среды с получением бесцветного масла 1,3-диолеина.

Q-TOF/MS (квадрупольная время-пролетная масс-спектрометрия): пики квазимолекулярных ионов $[M+Na]^+$ m/z 643,5277 (рассчитано 643,5272, $C_{39}H_{72}O_5Na$), степень ненасыщенности составляла 4.

Данные 1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР приведены в табл. 3

Таблица 3
Данные 1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$)

Положение	1H -ЯМР	^{13}C -ЯМР
C-1', 1"		174,0
C-2', 2"	2,33 (4H, t, J = 5,0 Гц)	34,3
C-3', 3"		25,0
C-4', 4"		29,3
C-5', 5"		29,3
C-6', 6"		29,3
C-7', 7"		29,8
C-8', 8"		27,3
C-9', 9"	5,34 (2H, m)	129,9
C-10', 10"	5,34 (2H, m)	130,2
C-11', 11"		27,3
C-12', 12"		29,9
C-13', 13"		29,5
C-14', 14"		29,7
C-15', 15"		29,5
C-16', 16"		32,1
C-17', 17"		22,8
C-18', 18"	0,87 (6H, t, J = 5 Гц)	14,3
C-1	4,19 (2H, dd, J = 11,6, 4,8 Гц) 4,13 (2H, dd, J = 11,6, 5,7 Гц)	65,2
C-2	4,08 (1H, m)	68,6
C-3	4,19 (2H, dd, J = 11,6, 4,8 Гц) 4,13 (2H, dd, J = 11,6, 5,7 Гц)	65,2

Пример 7.

8000 мг композиции масла семян коикса растворяли в 10 мл н-гексана с использованием ультразвукового способа растворения и готовили в виде раствора композиции масла семян коикса в ацетоне (50 мг/мл). Этот раствор разделяли на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии СНЕЕТАН-НР100 (колонка: Venusil XBP silica, 20×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза: н-гексан/ацетон 94:6 (об./об.); объем вводимой пробы 15 мл; расход: 18 мл/мин; испарительный детектор светорассеяния: температура дрейфовой трубки 45°C, расход газа-носителя 2,0 л/мин). Пиковую фракцию при времени выхода пика 17 мин собирали и концентрировали в вакууме при 30°C. Концентрированную фракцию переносили в 10 мл пробирку для образцов и продували азотом при температуре окружающей среды с получением бесцветного масла 1-линолеин-3-олеина.

Q-TOF/MS: пики квазимолекулярных ионов $[M+Na]^+$ m/z 641,5121 (рассчитано 641,5115, $C_{39}H_{70}O_5Na$), степень ненасыщенности составляла 5.

Данные 1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР приведены в табл. 4.

Таблица 4
Данные ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР (CDCl_3)

Положение	^1H -ЯМР	^{13}C -ЯМР	Положение	^1H -ЯМР	^{13}C -ЯМР
C-1'		174,8	C-1''		174,8
C-2'	2,35 (4H, t, J = 7,6 Гц)	35,1	C-2''	2,35 (4H, t, J = 7,6 Гц)	35,1
C-3'		25,9	C-3''		25,9
C-4'		30,1	C-4''		30,1
C-5'		30,1	C-5''		30,1
C-6'		30,1	C-6''		30,1
C-7'		30,7	C-7''		30,7
C-8'		28,2	C-8''		28,2
C-9'	5,39 (1H, m)	131,0	C-9''	5,39 (1H, m)	130,7
C-10'	5,39 (1H, m)	129,1	C-10''	5,39 (1H, m)	131,0
C-11'	2,80 (2H, t, J = 6,6 Гц)	26,6	C-11''		28,2
C-12'	5,39 (1H, m)	128,9	C-12''		30,8
C-13'	5,39 (1H, m)	131,2	C-13''		30,3
C-14'		28,2	C-14''		30,6
C-15'		30,5	C-15''		30,3
C-16'		32,5	C-16''		32,9
C-17'		23,6	C-17''		23,7
C-18'	0,91 (3H, t, J = 5,0 Гц)	15,0	C-18''	0,92 (3H, t, J = 5,0 Гц)	15,1
C-1	4,21 (2H, dd, J = 11,5, 4,3 Гц) 4,16 (2H, dd, J = 11,5, 5,7 Гц)	66,0			
C-2	4,11 (1H, m)	69,4			
C-3	4,21 (2H, dd, J = 11,5, 4,3 Гц) 4,16 (2H, dd, J = 11,5, 5,7 Гц)	66,0			

Пример 8.

8000 мг композиции масла семян коикса растворяли в 10 мл н-гексана с использованием ультразвукового способа растворения и готовили в виде раствора композиции масла семян коикса в ацетоне (50 мг/мл). Этот раствор разделяли на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии СНЕЕТАН-НР100 (колонка: Venusil XBP silica, 20×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза: н-гексан/ацетон 94:6 (об./об.); объем вводимой пробы 15 мл; расход: 18 мл/мин; испарительный детектор светорассеяния: температура дрейфовой трубки 45°C, расход газа-носителя 2,0 л/мин). Пиковую фракцию при времени выхода пика 23 мин собирали и концентрировали в вакууме при 30°C. Концентрированную фракцию переносили в 10 мл пробирку для образцов и продували азотом при температуре окружающей среды с получением бесцветного масла 1,2-диолеина.

Q-TOF/MS: пики квазимолекулярных ионов $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 643,5277 (рассчитано 643,5272, $\text{C}_{39}\text{H}_{72}\text{O}_5\text{Na}$), степень ненасыщенности составляла 4.

Данные ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР приведены в табл. 5.

Таблица 5

Данные ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР (CDCl_3)

Положение	^1H -ЯМР	^{13}C -ЯМР
C-1'		173,9
C-1''		173,5
C-2'	2,33 (4H, t, $J = 5,0$ Гц)	34,2
C-2''		34,4
C-3'		25,0
C-3''		25,1
C-4', 4''		29,3
C-5', 5''		29,3
C-6', 6''		29,3
C-7', 7''		29,8
C-8', 8''		27,3
C-9', 9''	5,35 (2H, m)	129,8
C-10', 10''	5,35 (2H, m)	130,2
C-11', 11''		27,3
C-12', 12''		29,9
C-13', 13''		29,5
C-14', 14''		29,7
C-15', 15''		29,5
C-16', 16''		32,1
C-17', 17''		22,7
C-18', 18''	0,88 (6H, t, $J = 5$ Гц)	14,3
C-1	4,32 (2H, dd, $J = 12,0, 4,6$ Гц)	62,1
	4,24 (2H, dd, $J = 12,0, 5,6$ Гц)	
C-2	5,08 (1H, m)	72,3
C-3	3,73 (2H, d, $J = 3,2$ Гц)	61,8

Пример 9.

8000 мг композиции масла семян коикса растворяли в 10 мл н-гексана с использованием ультразвукового способа растворения и готовили в виде раствора композиции масла семян коикса в ацетоне (50 мг/мл). Этот раствор разделяли на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии СНЕЕТАН-НР100 (колонка: Venusil XBP silica, 20×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза: н-гексан/ацетон 94:6 (об./об.); объем вводимой пробы 15 мл; расход 18 мл/мин; испарительный детектор светорассеяния: температура дрейфовой трубки 45°C, расход газа-носителя 2,0 л/мин). Пиковую фракцию при времени выхода пика 24,5 мин собирали и концентрировали в вакууме при 30°C. Концентрированную фракцию переносили в 10 мл пробирку для образцов и продували азотом при температуре окружающей среды с получением бесцветного масла 1-олеин-2-линолеина.

Q-TOF/MS: пики квазимолекулярных ионов $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 641,5121 (рассчитано 641,5115, $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{Na}$), степень ненасыщенности составляла 5.

Данные ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР приведены в табл. 6.

Таблица 6
Данные ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР (CDCl_3)

Положение	^1H -ЯМР	^{13}C -ЯМР	Положение	^1H -ЯМР	^{13}C -ЯМР
C-1'		173,9	C-1"		173,5
C-2'	2,33 (2H, t, J = 5,0 Гц)	34,2	C-2"	2,33 (2H, t, J = 5,0 Гц)	34,4
C-3'		25,0	C-3"		25,1
C-4'		29,3	C-4"		29,3
C-5'		29,3	C-5"		29,5
C-6'		29,3	C-6"		29,3
C-7'		29,8	C-7"		29,9
C-8'		27,3	C-8"		27,4
C-9'	5,37 (1H, m)	129,8	C-9"	5,37 (1H, m)	130,2
C-10'	5,37 (1H, m)	130,2	C-10"	5,37 (1H, m)	128,2
C-11'		25,8	C-11"	2,77 (2H, t, J = 6,5 Гц)	25,8
C-12'		29,9	C-12"	5,37 (1H, m)	128,0
C-13'		29,5	C-13"	5,37 (1H, m)	130,4
C-14'		27,4	C-14"		27,4
C-15'		29,5	C-15"		29,8
C-16'		32,1	C-16"		31,7
C-17'		22,8	C-17"		22,7
C-18'	0,89 (3H, t, J = 6,8 Гц)	14,3	C-18"	0,88 (3H, t, J = 6,8 Гц)	14,2
C-1	4,32 (1H, dd, J = 11,9, 4,5 Гц) 4,23 (1H, dd, J = 11,9, 5,6 Гц)	62,1			
C-2	5,08 (1H, m)	72,3			
C-3	3,73 (2H, d, J = 3,2 Гц)	61,8			

Пример 10.

8000 мг композиции масла семян коикса растворяли в 10 мл н-гексана с использованием ультразвукового способа растворения и готовили в виде раствора композиции масла семян коикса в ацетоне (50 мг/мл). Этот раствор разделяли на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии СНЕЕТАН-НР100 (колонок: Venusil ХВР silica, 20×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза: н-гексан/ацетон 94:6 (об./об.); объем вводимой пробы 15 мл; расход 18 мл/мин; испарительный детектор светорассеяния: температура дрейфовой трубки 45°C, расход газа-носителя 2,0 л/мин). Пиковую фракцию при времени выхода пика 27 мин собирали и концентрировали в вакууме при 30°C. Концентрированную фракцию переносили в 10 мл пробирку для образцов и продували азотом при температуре окружающей среды с получением бесцветного масла 1,2-диллолеина.

Q-TOF/MS: пики квазимолекулярных ионов $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 639,4964 (рассчитано 639,4959, $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{Na}$), степень ненасыщенности составляла 6.

Данные ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР приведены в табл. 7.

Таблица 7
Данные ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР (CDCl_3)

Положение	^1H -ЯМР	^{13}C -ЯМР	Положение	^1H -ЯМР	^{13}C -ЯМР
C-1'		173,9	C-1"		173,5
C-2'	2,32 (4H, t, J = 5,0 Гц)	34,2	C-2"	2,35 (2H, t, J = 5,0 Гц)	34,4
C-3'		25,0	C-3"		25,1
C-4'		29,3	C-4"		29,3

C-5'		29,5	C-5"		29,5
C-6'		29,3	C-6"		29,3
C-7'		29,9	C-7"		29,9
C-8'		27,4	C-8"		27,4
C-9'	5,37 (1H, m)	130,2	C-9"	5,37 (1H, m)	130,2
C-10'	5,37 (1H, m)	128,2	C-10"	5,37 (1H, m)	128,2
C-11'	2,77 (4H, t, J = 6,5 Гц)	25,8	C-11"	2,77 (2H, t, J = 6,5 Гц)	25,8
C-12'	5,37 (1H, m)	128,0	C-12"	5,37 (1H, m)	128,0
C-13'	5,37 (1H, m)	130,4	C-13"	5,37 (1H, m)	130,4
C-14'		27,4	C-14"		27,4
C-15'		29,8	C-15"		29,8
C-16'		31,7	C-16"		31,7
C-17'		22,7	C-17"		22,7
C-18'	0,89 (3H, t, J = 6,8 Гц)	14,2	C-18"	0,89 (3H, t, J = 6,8 Гц)	14,2
C-1	4,32 (1H, dd, J = 11,9, 4,6 Гц) 4,24 (1H, dd, J = 12,0, 5,6 Гц)	62,1			
C-2	5,08 (1H, m)	72,3			
C-3	3,73 (2H, d, J = 3,2 Гц)	61,8			

Пример 11. Выделение и определение триолеина.

Выделение проводили на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии P3000A (колонка: Superstar Venetnach™ C18, 20×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1)). Раствор композиции масла семян коикса (50 мг/мл) был получен с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В 0-27 мин: 50-60%, 27-35 мин: 90%, 35-45 мин: 100% и расход 18 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 12,6-14,2 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота. Остатки переносили хлороформом в 10 мл флакон и сушили в вакуумной печи при 35°C в течение 6 ч. После обработки азотом высушенные образцы замораживали в холодильнике с получением триолеина.

HR-EI-MS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электронным ударом): m/z составляло 878,7344 (рассчитано 878,7363, C₅₇H₉₈O₆), степень ненасыщенности составляла 9.

ИК (пленка KBr): 1746, 1170, 1098; 2928, 2856, 724; 3008, 1655 см⁻¹ (слабое).

Данные ¹H-ЯМР показаны в табл. 8.

Данные ¹³C-ЯМР показаны в табл. 9.

Таблица 8

Спектральные данные ¹H-ЯМР соединений примеров 11-18.

А - триолеин, В - 1-олеин-2,3-диолеин, С - 1-пальмитин-2,3-диолеин,

Д - 1,3-диолеин-2-линолеин, Е - 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин,

F - 1,3-дипальмитин-2-линолеин, G - триолеин, H - 1-пальмитин-2,3-диолеин

No.	G-H	H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	11-H	12-H	13-H	14-H	15-H	16-H	17-H	18-H
A LLL	α	4,30																	
	β	5,27	2,32	1,61		1,32			2,05	5,36		2,77	5,36		2,05		1,32		0,89
	α'	4,15																	
B OLL	α	4,29																	
	β	5,27	2,32	1,61		1,33			2,04	5,37		2,77	5,37		2,04		1,33		0,88
	α'	4,14										2,04			1,33				
C PLL	α	4,30																	
	β	5,27	2,31	1,61		1,31			2,05	5,36		2,77	5,36		2,05		1,31		0,88
	α'	4,15							1,31					1,31					
D OLO	α	4,30																	
	β	5,27	2,32	1,61		1,32			2,05	5,36		2,77	5,36		2,05		1,32		0,89
	α'	4,15																	
E PLO	α	4,15																	
	β	5,27	2,31	1,61		1,28			2,04	5,35		2,77	5,35		1,28		2,04	1,28	0,88
	α'	4,30																	
F PLP	α	4,15																	
	β	5,27	2,31	1,61		1,28			1,28	5,36		2,77	5,36		2,05				0,88
	α'	4,30							2,05			1,28							
G OOO	α	4,15																	
	β	5,27	2,31	1,61		1,28			2,00			2,00		1,28					0,88
	α'	4,30								5,34									
H POO	α	4,15																	
	β	5,27	2,31	1,61		1,28			2,04	5,34		2,04		1,27					0,88
	α'	4,30								1,27									

Таблица 9

Спектральные данные ^{13}C -ЯМР соединений примеров 11-18.

А - трилинолеин, В - 1-олеин-2,3-дидиолеин, С - 1-пальмитин-2,3-дидиолеин,

В - 1,3-диолеин-2-линолеин, Е - 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин,

F - 1,3-дипальмитин-2-линолеин, G - триолеин, H - 1-пальмитин-2,3-диолеин линолеин

No.	Abb.	C-0	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	
A	α	62.12	173.28	34.05	24.86						130.01	128.08		127.91							
LLL	β	68.91	172.87	34.21	24.90		29.05-29.62		27.21		129.98	128.09		127.90	130.22	27.21	29.05-29.62	31.53	22.58	14.07	
B	α	62.12	173.28	34.04	24.86						27.22	130.03	128.08		127.91						
OLL	β	68.89	172.87	34.21	24.90		29.07-29.79		27.19		130.00	128.10		25.65	127.90	130.24	27.24	29.07-29.79	31.55	22.60	14.10
	α'		173.29								129.73	130.03				29.07-29.79		31.93	22.71	14.14	
C	α	62.12	173.30	34.04	24.89		29.06-29.72		27.21		130.02	128.08		127.909	130.236		29.06-29.72		31.54	22.59	14.09
PLL	β	68.90	172.88	34.20	24.85						129.99	128.09		25.64	127.898	130.236					
	α'		173.34	34.07	24.88						29.06-29.72						31.95	22.71	14.14		
D	α	62.12	173.29	34.05	24.86					27.20	129.73	130.03	27.24		29.07-29.79				31.93	22.71	14.14
OLD	β	68.89	172.87	34.21	24.90		29.07-29.79		27.22		130.00	128.10	25.65	127.90	130.24	27.24	29.07-29.79	31.55	22.60	14.10	
E	α	62.12	173.28	34.04	24.85		29.05-29.78			27.18	129.71	130.01	27.21		29.06-29.78				31.92	22.69	14.12
FLO	β	68.91	172.86	34.20	24.87				27.21		129.98	128.09	25.64	127.90	130.22	27.23	29.06-29.78	31.54	22.68	14.07	
	α'		173.32	34.06	24.88						29.06-29.78							31.94	22.71	14.12	
F	α	62.09	173.32	34.05	24.86		29.05-29.70						29.05-29.70			31.93	22.69	14.12			
PLP	β	68.89	172.86	34.19	24.88				27.20		129.97	128.08	25.63	127.89	130.22	27.20	29.05-29.70	31.53	22.58	14.07	
G	α	62.12	173.29	34.04	24.86		29.07-9.78			27.19	129.72	130.02	27.24			29.07-29.78			31.92	22.70	14.12
OOO	β	68.90	172.87	34.21	24.90						129.69	130.03									
H	α	62.12	173.31	34.04	24.88						129.72	130.02	27.24		29.06-29.78				31.92	22.70	14.12
POO	β	68.90	172.90	34.21	24.86		29.06-29.78		27.19		129.69	130.03									
	α'		173.35	34.06	24.90								29.06-29.78			31.94	22.70	14.12			

Пример 12. Выделение и определение 1-олеин-2,3-дидиолеина.

Выделение проводили на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии P3000A (колонка: Superstar Benetnach™ C18, 20×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1)). Раствор композиции масла семян коикса (50 мг/мл) был получен с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В: 0-27 мин: 50-60%, 27-35 мин: 90%, 35-45 мин: 100% и расход: 18 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 15,4-17,3 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота. Остатки переносили хлороформом в 10 мл флакон и сушили в вакуумной печи при 35°C в течение 6 ч. После обработки азотом высушенные образцы замораживали в холодильнике с получением 1-олеин-2,3-дидиолеина.

HR-EI-MS: m/z составляло 880,7518 (рассчитано 880,7520, C₅₅H₉₈O₆), степень ненасыщенности составляла 7.

ИК (пленка KBr): 1747, 1164, 1098; 2925, 2854, 723; 3008, 1655 см⁻¹ (слабое).Данные ^1H -ЯМР показаны в табл. 8.Данные ^{13}C -ЯМР показаны в табл. 9.

Пример 13. Выделение и определение 1-пальмитин-2,3-дидиолеина.

Предварительное выделение проводили на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии P3000A (колонка: Superstar Benetnach™ C18, 20×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1)). Раствор композиции масла семян коикса (50 мг/мл) был получен с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В: 0-27 мин: 50-60%, 27-35 мин: 90%, 35-45 мин: 100% и расход: 18 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 17,4-18,1 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота с получением неочищенного продукта.

Вторичную очистку осуществляли на колонке Superstar Benetnach™ Cis (10×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой А: ацетонитрил и подвижной фазой В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1). Раствор полученного ранее неочищенного продукта (20 мг/мл) получали с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В: 0-23 мин: 50-60%, 32-43 мин: 60-90%, 43-60 мин: 100% и расход 3 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 31,2-34,7 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота. Остатки переносили хлороформом в 10 мл флакон и сушили в вакуумной печи при 35°C в течение 6 ч. После обработки азотом высушенные образцы замораживали в холодильнике с получением 1-пальмитин-2,3-дидиолеина.

HR-EI-MS: m/z составляло 854,7370 (рассчитано 854,7363, C₅₅H₉₈O₆), степень ненасыщенности составляла 7.

ИК (пленка KBr): 1746, 1165, 1095; 2926, 2854, 722; 3009, 1648 см⁻¹ (слабое).Данные ^1H -ЯМР показаны в табл. 8.

Данные ^{13}C -ЯМР показаны в табл. 9.

Пример 14. Выделение и определение 1,3-диолеин-2-линолеина.

Выделение проводили на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии P3000A (колонка: Superstar Venetnach™ C18, 20×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1)). Раствор композиции масла семян коикса (50 мг/мл) был получен с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В: 0-27 мин: 50-60%, 27-35 мин: 90%, 35-45 мин: 100% и расход: 18 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 18,4-20,2 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота. Остатки переносили хлороформом в 10 мл флакон и сушили в вакуумной печи при 35°C в течение 6 ч. После обработки азотом высушенные образцы замораживали в холодильнике с получением 1,3-диолеин-2-линолеина.

HR-EI-MS: m/z составляло 882,7678 (рассчитано 882,7672, $\text{C}_{57}\text{H}_{102}\text{O}_6$), степень ненасыщенности составляла 7.

ИК (пленка KBr): 1747, 1163, 1097; 2925, 2855, 723; 3007, 1655 cm^{-1} (слабое).

Данные ^1H -ЯМР показаны в табл. 8.

Данные ^{13}C -ЯМР показаны в табл. 9.

Пример 15. Выделение и определение 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеина.

Выделение проводили на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии P3000A (колонка: Superstar Venetnach™ C18, 20×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1)). Раствор композиции масла семян коикса (50 мг/мл) был получен с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В: 0-27 мин: 50-60%, 27-35 мин: 90%, 35-45 мин: 100% и расход: 18 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 20,3-21,4 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота. Остатки переносили хлороформом в 10 мл флакон и сушили в вакуумной печи при 35°C в течение 6 ч. После обработки азотом высушенные образцы замораживали в холодильнике с получением 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеина.

HR-EI-MS: m/z составляло 856,7519 (рассчитано 856,7513, $\text{C}_{55}\text{H}_{100}\text{O}_6$), степень ненасыщенности составляла 6.

ИК (пленка KBr): 1747, 1164, 1098; 2925, 2854, 723; 3008, 1655 cm^{-1} (слабое).

Данные ^1H -ЯМР показаны в табл. 8.

Данные ^{13}C -ЯМР показаны в табл. 9.

Пример 16. Выделение и определение 1,3-дипальмитин-2-линолеина.

Выделение проводили на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии P3000A (колонка: Superstar Venetnach™ C18, 20×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1)). Раствор композиции масла семян коикса (50 мг/мл) был получен с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В: 0-27 мин: 50-60%, 27-35 мин: 90%, 35-45 мин: 100% и расход: 18 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 25,7-26,2 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота. Остатки переносили хлороформом в 10 мл флакон и сушили в вакуумной печи при 35°C в течение 6 ч. После обработки азотом высушенные образцы замораживали в холодильнике с получением 1,3-дипальмитин-2-линолеина.

HR-EI-MS: m/z составляло 830,7371 (рассчитано 830,7363, $\text{C}_{53}\text{H}_{98}\text{O}_6$), степень ненасыщенности составляла 5.

ИК (пленка KBr): 1747, 1164, 1098; 2925, 2854, 723; 3008, 1655 cm^{-1} (слабое).

Данные ^1H -ЯМР показаны в табл. 8.

Данные ^{13}C -ЯМР показаны в табл. 9.

Пример 17. Выделение и определение триолеина.

Выделение проводили на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии P3000A (колонка: Superstar Venetnach™ C18, 20×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1)). Раствор композиции масла семян коикса (50 мг/мл) был получен с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В: 0-27 мин: 50-60%, 27-35 мин: 90%, 35-45 мин: 100% и расход: 18 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 26,6-27,7 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота. Остатки переносили хлороформом в 10 мл флакон и сушили в вакуумной печи при 35°C в течение 6 ч. После обработки азотом высушенные образцы замораживали в холодильнике с получением триолеина.

HR-EI-MS: m/z составляло 884,7851 (рассчитано 884,7833, $\text{C}_{57}\text{H}_{104}\text{O}_6$), степень ненасыщенности со-

ставляла 6.

ИК (пленка KBr): 1749, 1165, 1095; 2925, 2854, 723; 3004, 1654 cm^{-1} (слабое).

Данные ^1H -ЯМР показаны в табл. 8.

Данные ^{13}C -ЯМР показаны в табл. 9.

Пример 18. Выделение и определение 1-пальмитин-2,3-диолеина.

Предварительное выделение проводили на устройстве для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии P3000A (колонка: Superstar BenetnachTM C18, 20×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1)). Раствор композиции масла семян коикса (50 мг/мл) был получен с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В: 0-27 мин: 50-60%, 27-35 мин: 90%, 35-45 мин: 100% и расход: 18 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 28,2-29,3 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота с получением неочищенного продукта.

Вторичную очистку осуществляли на колонке Superstar BenetnachTM C₁₈ (10×250 мм, 5 мкм) с подвижной фазой А: ацетонитрил и подвижной фазой В: ацетонитрил/тетрагидрофуран (1:1). Раствор полученного выше неочищенного продукта (20 мг/мл) получали с подвижной фазой В, а объем вводимой пробы для каждого отделения составлял 1,5 мл. Условия градиента были следующими: подвижная фаза В: 0-23 мин: 50-60%, 32-43 мин: 60-90%, 43-60 мин: 100% и расход: 3 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 208 нм. Пиковые фракции при времени выхода пика 32,9-35,1 мин собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя в вакууме в атмосфере азота. Остатки переносили хлороформом в 10 мл флакон и сушили в вакуумной печи при 35°C в течение 6 ч. После обработки азотом высушенные образцы замораживали в холодильнике с получением 1-пальмитин-2,3-диолеина.

HR-EI-MS: m/z составляло 858,7672 (рассчитано 858,7676, C₅₅H₁₀₂O₆), степень ненасыщенности составляла 5.

ИК (пленка KBr): 1747, 1166, 1095; 2926, 2854, 722; 3003, 1654 cm^{-1} (слабое).

Данные ^1H -ЯМР показаны в табл. 8.

Данные ^{13}C -ЯМР показаны в табл. 9.

Пример 19. Получение инъекции с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 100 г,

соевый лецитин для инъекции - 10 г,

глицерин для инъекции - 15 г,

воду для инъекции добавляли до 1000 мл,

где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,50%,

1-линолеин-3-олеин - 1,31%,

1,2-диолеин - 0,30%,

1-олеин-2-линолеин - 0,95%,

1,2-дидиолеин - 0,41%,

трилинолеин - 6,10%,

1-олеин-2,3-дидиолеин - 16,18%,

1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 6,56%,

1,3-диолеин-2-линолеин - 16,69%,

1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 12,96%,

1,3-дипальмитин-2-линолеин - 2,88%,

триолеин - 18,30%,

1-пальмитин-2,3-диолеин - 10,18%.

Способ.

К рецептурному количеству соевого лецитина для инъекции добавляли соответствующее количество воды для инъекции. Смесь диспергировали с помощью диспергирующего эмульгатора с высоким усилием сдвига в дисперсию, не содержащую крупных фрагментов или гранул. Добавляли рецептурное количество глицерина для инъекции. Затем добавляли воду для инъекции до указанного количества, и смесь перемешивали с получением водной фазы.

Рецептурное количество композиции масла семян коикса взвешивали. Навеску масла и водную фазу, полученную ранее, отдельно нагревали до 60°C, затем смешивали и эмульгировали в гомогенизаторе высокого давления, в котором низкое давление составляло 6 МПа, а высокое давление составляло 30 МПа. Гомогенизацию повторяли 4 раза до тех пор, пока количество частиц размером менее 2 мкм становилось не менее чем 95%, а частицы размером более 5 мкм не определялись. При необходимости для доведения pH до 8,5 использовали NaOH или HCl.

Полученную гомогенную эмульсию фильтровали под давлением азота через микропористый фильтр с размером пор 3 мкм или менее, затем обрабатывали азотом и, наконец, стерилизовали и охлаждали.

дали с получением инъекции.

Пример 20. Получение инъекции с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 300 г,

соевый лецитин, пригодный для инъекции - 40 г,

глицерин, пригодный для инъекции - 50 г,

воду для инъекции добавляли до 1000 мл,

где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,40%,

1-линолеин-3-олеин - 1,05%,

1,2-диолеин - 0,24%,

1-олеин-2-линолеин - 0,76%,

1,2-дидиолеин - 0,33%,

трилинолеин - 4,87%,

1-олеин-2,3-дидиолеин - 13,00%,

1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 5,25%,

1,3-диолеин-2-линолеин - 15,13%,

1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 10,26%,

1,3-дипальмитин-2-линолеин - 3,05%,

триолеин - 20,46%,

1-пальмитин-2,3-диолеин - 11,50%.

Способ.

К рецептурному количеству соевого лецитина, пригодного для инъекции, добавляли соответствующее количество воды для инъекции. Смесь диспергировали с помощью диспергирующего эмульгатора с высоким усилием сдвига в дисперсию, не содержащую крупных фрагментов или гранул. Добавляли рецептурное количество глицерина для инъекции. Затем добавляли воду для инъекции до указанного количества, и смесь перемешивали с получением водной фазы.

Рецептурное количество композиции масла семян коикса взвешивали. Навеску масла и водную фазу, полученную ранее, отдельно нагревали до 70°C, затем смешивали и эмульгировали в гомогенизаторе высокого давления, в котором низкое давление составляло 12 МПа, а высокое давление составляло 45 МПа. Гомогенизацию повторяли 3 раза до тех пор, пока количество частиц размером менее 2 мкм становилось не менее чем 95%, а частицы размером более 5 мкм не определялись. При необходимости для доведения pH до 7,1 использовали NaOH или HCl.

Полученную гомогенную эмульсию фильтровали под давлением азота через микропористый фильтр с размером пор 3 мкм или менее, затем обрабатывали азотом и, наконец, стерилизовали и охлаждали с получением инъекции.

Пример 21. Получение инъекции с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 200 г,

соевый лецитин для инъекции - 25 г,

глицерин, пригодный для инъекции - 30 г,

воду для инъекции добавляли до 1000 мл,

где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,45%,

1-линолеин-3-олеин - 1,18%,

1,2-диолеин - 0,27%,

1-олеин-2-линолеин - 0,86%,

1,2-дидиолеин - 0,37%,

трилинолеин - 5,47%,

1-олеин-2,3-дидиолеин - 14,75%,

1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 6,01%,

1,3-диолеин-2-линолеин - 18,19%,

1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 14,11 %,

1,3-дипальмитин-2-линолеин - 2,60%,

триолеин - 16,25%,

1-пальмитин-2,3-диолеин - 9,11%.

Способ.

К рецептурному количеству соевого лецитина для инъекции добавляли соответствующее количество воды для инъекции. Смесь диспергировали с помощью диспергирующего эмульгатора с высоким усилием сдвига в дисперсию, не содержащую крупных фрагментов или гранул. Добавляли рецептурное количество глицерина для инъекции. Затем добавляли воду для инъекции до указанного количества, и смесь перемешивали с получением водной фазы.

Рецептурное количество композиции масла семян коикса взвешивали. Навеску масла и водную фазу, полученную ранее, нагревали отдельно до 65°C, затем смешивали и эмульгировали в гомогенизаторе высокого давления, в котором низкое давление составляло 10 МПа, а высокое давление составляло 30 МПа. Гомогенизацию повторяли 5 раз до тех пор, пока количество частиц размером менее 2 мкм становилось не менее чем 95%, а частицы размером более 5 мкм не определялись. При необходимости для доведения pH до 4,8 использовали NaOH или HCl.

Полученную гомогенную эмульсию фильтровали под давлением азота через микропористый фильтр с размером пор 3 мкм или менее, затем обрабатывали азотом и, наконец, стерилизовали и охлаждали с получением инъекции.

Пример 22. Получение инъекции с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 150 г,
соевый лецитин, пригодный для инъекции - 35 г,
глицерин для инъекции - 30 г,
воду для инъекции добавляли до 1000 мл,
где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:
1,3-диолеин - 0,49%,
1-линолеин-3-олеин - 1,28%,
1,2-диолеин - 0,29%,
1-олеин-2-линолеин - 0,93%,
1,2-дидиолеин - 0,40%,
трилинолеин - 5,96%,
1-олеин-2,3-дидиолеин - 15,93%,
1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 6,43%,
1,3-диолеин-2-линолеин - 16,20%,
1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 12,57%,
1,3-дипальмитин-2-линолеин - 2,79%,
триолеин - 17,69%,
1-пальмитин-2,3-диолеин - 9,87%.

Способ.

К рецептурному количеству соевого лецитина, пригодного для инъекции, добавляли соответствующее количество воды для инъекции. Смесь диспергировали с помощью диспергирующего эмульгатора с высоким усилием сдвига в дисперсию, не содержащую крупных фрагментов или гранул. Добавляли рецептурное количество глицерина для инъекции. Затем добавляли воду для инъекции до указанного количества, и смесь перемешивали с получением водной фазы.

Рецептурное количество композиции масла семян коикса взвешивали. Навеску масла и водную фазу, полученную ранее, нагревали отдельно до 68°C, затем смешивали и эмульгировали в гомогенизаторе высокого давления, в котором низкое давление составляло 7 МПа, а высокое давление составляло 35 МПа. Гомогенизацию повторяли 3 раза до тех пор, пока количество частиц размером менее 2 мкм становилось не менее чем 95%, а частицы размером более 5 мкм не определялись. При необходимости для доведения pH до 6,8 использовали NaOH или HCl.

Полученную гомогенную эмульсию фильтровали под давлением азота через микропористый фильтр с размером пор 3 мкм или менее, затем обрабатывали азотом и, наконец, стерилизовали и охлаждали с получением инъекции.

Пример 23. Получение капсулы с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 200 г,
витамин E - 0,20 г
для получения 1000 капсул,
где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:
1,3-диолеин - 0,51%,
1-линолеин-3-олеин - 1,34%,
1,2-диолеин - 0,31%,
1-олеин-2-линолеин - 0,97%,
1,2-дидиолеин - 0,42%,
трилинолеин - 6,20%,
1-олеин-2,3-дидиолеин - 16,58%,
1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 6,69%,
1,3-диолеин-2-линолеин - 16,87%,
1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 13,09%,
1,3-дипальмитин-2-линолеин - 2,91%,
триолеин - 18,42%,

1-пальмитин-2,3-диолеин - 10,27%.

Способ.

Композиция клея: желатин, очищенную воду, глицерин, 10%-ный раствор этилпарабена взвешивали в массовом соотношении 1:1,2:0,8:0,01. Глицерин, очищенную воду и 10%-ный раствор этилпарабена последовательно добавляли в резервуар для плавления клея и нагревали до 70°C. Затем добавляли желатин и постоянно перемешивали в вакууме до его полного растворения. Клей фильтровали и хранили при 60°C перед использованием.

Композиция лекарственной жидкости: рецептурное количество композиции масла семян коикса и витамина Е добавляли в резервуар для ингредиентов и непрерывно перемешивали до полного смешивания.

Прессование капсул: подходящие пресс-формы подбирали в зависимости от размера капсулы. Капсулы прессовали при температуре 18°C и относительной влажности менее чем 35%, затем формовали и сушили. После удаления капсул ненормального размера капсулы нормального размера промывали 95%-ным медицинским этанолом и непрерывно сушили до достижения содержания влаги менее чем 12%. Не пригодные капсулы удаляли в результате визуального контроля, а на конечные продукты наносили печать и упаковывали.

Пример 24. Получение капсулы с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 800 г,

Твин 80 - 0,60 г

для получения 1000 капсул,

где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,55%,

1-линолеин-3-олеин - 1,44%,

1,2-диолеин - 0,33%,

1-олеин-2-линолеин - 1,05%,

1,2-дилинолеин - 0,45%,

Трилинолеин - 6,69%,

1-олеин-2,3-дилинолеин - 17,88%,

1-пальмитин-2,3-дилинолеин - 7,21%,

1,3-диолеин-2-линолеин - 14,92%,

1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 11,55%,

1,3-дипальмитин-2-линолеин - 3,14%,

триолеин - 19,86%,

1-пальмитин-2,3-диолеин - 11,08%.

Способ.

Композиция клея: желатин, очищенную воду, глицерин, бензойную кислоту взвешивали в массовом соотношении 1:1,2:0,8:0,01. Глицерин, очищенную воду и бензойную кислоту последовательно добавляли в резервуар для плавления клея и нагревали до 90°C. Затем добавляли желатин и постоянно перемешивали в вакууме до его полного растворения. Клей фильтровали и хранили при 56°C перед использованием.

Композиция лекарственной жидкости: рецептурное количество композиции масла семян коикса и Твин 80 добавляли в резервуар для ингредиентов и непрерывно перемешивали до полного смешивания.

Прессование капсул: подходящие пресс-формы подбирали в зависимости от размера капсулы. Капсулы прессовали при температуре 26°C и относительной влажности менее чем 35%, затем формовали и сушили. После удаления капсул ненормального размера капсулы нормального размера промывали 95%-ным медицинским этанолом и непрерывно сушили до достижения содержания влаги менее чем 12%. Не пригодные капсулы удаляли в результате визуального контроля, а на конечные продукты наносили печать и упаковывали.

Пример 25. Получение капсулы с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 500 г,

витамин Е - 0,40 г

для получения 1000 капсул,

где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,58%,

1-линолеин-3-олеин - 1,14%,

1,2-диолеин - 0,35%,

1-олеин-2-линолеин - 0,83%,

1,2-дилинолеин - 0,47%,

трилинолеин - 6,99%,

1-олеин-2,3-дилинолеин - 18,69%,

1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 7,54%,
 1,3-диолеин-2-линолеин - 19,02%,
 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 14,75%,
 1,3-дипальмитин-2-линолеин - 3,28%,
 триолеин - 15,96%,
 1-пальмитин-2,3-диолеин - 9,70%.

Способ.

Композиция клея: желатин, очищенную воду, глицерин сорбат калия взвешивали в массовом соотношении 1:0,9:0,6:0,005. Глицерин, очищенную воду и сорбат калия последовательно добавляли в резервуар для плавления клея и нагревали до 80°C. Затем желатин добавляли и постоянно перемешивали в вакууме до полного растворения желатина. Клей фильтровали и хранили при 62°C перед использованием.

Композиция лекарственной жидкости: рецептурное количество композиции масла семян коикса и витамина Е добавляли в резервуар для ингредиентов и постоянно перемешивали до полного смешивания.

Прессование капсул: подходящие пресс-формы подбирали в зависимости от размера капсулы. Капсулы прессовали при температуре 28°C и относительной влажности менее чем 35%, затем формовали и сушили. После удаления капсул ненормального размера капсулы нормального размера промывали 95%-ным медицинским этанолом и непрерывно сушили до достижения содержания влаги менее чем 12%. Не пригодные капсулы удаляли в результате визуального контроля, а на конечные продукты наносили печать и упаковывали.

Пример 26. Получение капсулы с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 600 г,

Твин 80 - 0,3 г

для получения 1000 капсул,

где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,45%,
 1-линолеин-3-олеин - 1,26%,
 1,2-диолеин - 0,27%,
 1-олеин-2-линолеин - 0,88%,
 1,2-дидиолеин - 0,36%,
 трилинолеин - 6,15%,
 1-олеин-2,3-дидиолеин - 16,31%,
 1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 6,66%,
 1,3-диолеин-2-линолеин - 16,77%,
 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 12,89%,
 1,3-дипальмитин-2-линолеин - 2,88%,
 триолеин - 18,30%,
 1-пальмитин-2,3-диолеин - 10,18%.

Способ.

Композиция клея: желатин, очищенную воду, глицерин и хлоргексидина ацетат взвешивали в массовом соотношении 1:1,0:0,5:0,008. Глицерин, очищенную воду и хлоргексидина ацетат последовательно добавляли в резервуар для плавления клея и нагревали до 85°C. Затем желатин добавляли и постоянно перемешивали в вакууме до полного растворения желатина. Клей фильтровали и хранили при 56°C перед использованием.

Композиция лекарственной жидкости: рецептурное количество композиции масла семян коикса и Твин 80 добавляли в резервуар для ингредиентов и постоянно перемешивали до полного смешивания.

Прессование капсул: подходящие пресс-формы подбирали в зависимости от размера капсулы. Капсулы прессовали при температуре 30°C и относительной влажности менее чем 35%, затем формовали и сушили. После удаления капсул ненормального размера капсулы нормального размера промывали 95%-ным медицинским этанолом и непрерывно сушили до достижения содержания влаги менее чем 12%. Не пригодные капсулы удаляли в результате визуального контроля, а на конечные продукты наносили печать и упаковывали.

Пример 27. Получение инъекции с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 100 г,

соевый лецитин для инъекции - 10 г,

глицерин для инъекции - 15 г,

воду для инъекции добавляли до 1000 мл,

где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,42%,
 1-линолеин-3-олеин - 1,25%,

1,2-диолеин - 0,25%,
 1-олеин-2-линолеин - 0,81%,
 1,2-дидиолеин - 0,35%,
 трилинолеин - 5,13%,
 1-олеин-2,3-дидиолеин - 14,09%,
 1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 5,74%,
 1,3-диолеин-2-линолеин - 15,01%,
 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 10,95%,
 1,3-дипальмитин-2-линолеин - 2,88%,
 триолеин - 20,75%,
 1-пальмитин-2,3-диолеин - 8,69%,
 Способ.

К рецептурному количеству соевого лецитина для инъекции добавляли соответствующее количество воды для инъекции. Смесь диспергировали с помощью диспергирующего эмульгатора с высоким усилием сдвига в дисперсию, не содержащую крупных фрагментов или гранул. Добавляли рецептурное количество глицерина для инъекции. Затем добавляли воду для инъекции до указанного количества, и смесь перемешивали с получением водной фазы.

Рецептурное количество композиции масла семян коикса взвешивали. Навеску масла и водную фазу, полученную ранее, нагревали отдельно до 60°C, затем смешивали и эмульгировали в гомогенизаторе высокого давления, в котором низкое давление составляло 7 МПа, а высокое давление составляло 26 МПа. Гомогенизацию повторяли 5 раз до тех пор, пока количество частиц размером менее 2 мкм становилось не менее чем 95%, а частицы размером более 5 мкм не определялись. При необходимости для доведения pH до 6,8 использовали NaOH или HCl.

Полученную гомогенную эмульсию фильтровали под давлением азота через микропористый фильтр с размером пор 3 мкм или менее, затем обрабатывали азотом и, наконец, стерилизовали и охлаждали с получением инъекции.

Пример 28. Получение инъекции с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 300 г,
 соевый лецитин, пригодный для инъекции - 40 г,
 глицерин, пригодный для инъекции - 50 г,
 воду для инъекции добавляли до 1000 мл,
 где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:
 1,3-диолеин - 0,46%,
 1-линолеин-3-олеин - 1,20%,
 1,2-диолеин - 0,28%,
 1-олеин-2-линолеин - 0,90%,
 1,2-дидиолеин - 0,38%,
 трилинолеин - 5,71%,
 1-олеин-2,3-дидиолеин - 15,11%,
 1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 6,02%,
 1,3-диолеин-2-линолеин - 15,45%,
 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 14,20%,
 1,3-дипальмитин-2-линолеин - 3,20%,
 триолеин - 17,14%,
 1-пальмитин-2,3-диолеин - 9,22%.

Способ.

К рецептурному количеству соевого лецитина, пригодного для инъекции, добавляли соответствующее количество воды для инъекции. Смесь диспергировали с помощью диспергирующего эмульгатора с высоким усилием сдвига в дисперсию, не содержащую крупных фрагментов или гранул. Добавляли рецептурное количество глицерина, пригодного для инъекции. Затем добавляли воду для инъекции до указанного количества, и смесь перемешивали с получением водной фазы.

Рецептурное количество композиции масла семян коикса взвешивали. Навеску масла и водную фазу, полученную ранее, нагревали отдельно до 70°C, затем смешивали и эмульгировали в гомогенизаторе высокого давления, в котором низкое давление составляло 11 МПа, а высокое давление составляло 48 МПа. Гомогенизацию повторяли 6 раз до тех пор, пока количество частиц размером менее 2 мкм становилось не менее чем 95%, а частицы размером более 5 мкм не определялись. При необходимости для доведения pH до 7,5 использовали NaOH или HCl.

Полученную гомогенную эмульсию фильтровали под давлением азота через микропористый фильтр с размером пор 3 мкм или менее, затем обрабатывали азотом и, наконец, стерилизовали и охлаждали с получением инъекции.

Пример 29. Получение инъекции с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 200 г,
соевый лецитин для инъекции - 25 г,
глицерин, пригодный для инъекции - 30 г,
воду для инъекции добавляли до 1000 мл,
где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,50%,
1-линолеин-3-олеин - 1,31%,
1,2-диолеин - 0,30%,
1-олеин-2-линолеин - 0,95%,
1,2-дидиолеин - 0,41%,
трилинолеин - 6,18%,
1-олеин-2,3-дидиолеин - 16,03%,
1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 6,51%,
1,3-диолеин-2-линолеин - 16,30%,
1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 12,83%,
1,3-дипальмитин-2-линолеин - 2,81%,
триолеин - 18,10%,
1-пальмитин-2,3-диолеин - 9,95%.

Способ.

К рецептурному количеству соевого лецитина для инъекции добавляли соответствующее количество воды для инъекции. Смесь диспергировали с помощью диспергирующего эмульгатора с высоким усилием сдвига в дисперсию, не содержащую крупных фрагментов или гранул. Добавляли рецептурное количество глицерина, пригодного для инъекции. Затем добавляли воду для инъекции до указанного количества, и смесь перемешивали с получением водной фазы.

Рецептурное количество композиции масла семян коикса взвешивали. Навеску масла и водную фазу, полученную ранее, нагревали отдельно до 65°C, затем смешивали и эмульгировали в гомогенизаторе высокого давления, в котором низкое давление составляло 8 МПа, а высокое давление составляло 40 МПа. Гомогенизацию повторяли 4 раза до тех пор, пока количество частиц размером менее 2 мкм становилось не менее чем 95%, а частицы размером более 5 мкм не определялись. При необходимости для доведения pH до 6,5 использовали NaOH или HCl.

Полученную гомогенную эмульсию фильтровали под давлением азота через микропористый фильтр с размером пор 3 мкм или менее, затем обрабатывали азотом и, наконец, стерилизовали и охлаждали с получением инъекции.

Пример 30. Получение капсулы с композицией масла семян коикса по изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 200 г,
витамин Е - 0,20 г
для получения 1000 капсул,
где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,52%,
1-линолеин-3-олеин - 1,40%,
1,2-диолеин - 0,32%,
1-олеин-2-линолеин - 1,01%,
1,2-дидиолеин - 0,43%,
трилинолеин - 6,51%,
1-олеин-2,3-дидиолеин - 17,26%,
1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 6,84%,
1,3-диолеин-2-линолеин - 17,56%,
1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 13,56%,
1,3-дипальмитин-2-линолеин - 3,07%,
триолеин - 19,33%,
1-пальмитин-2,3-диолеин - 1,80%.

Способ.

Композиция клея: желатин, очищенную воду, глицерин и 10%-ный раствор этилпарабена взвешивали в массовом соотношении 1:1,2:0,8:0,01. Глицерин, очищенную воду и 10%-ный раствор этилпарабена последовательно добавляли в резервуар для плавления клея и нагревали до 70°C. Затем желатин добавляли и постоянно перемешивали в вакууме до полного растворения желатина. Клей фильтровали и хранили при 59°C перед использованием.

Композиция лекарственной жидкости: рецептурное количество композиции масла семян коикса и витамина Е добавляли в резервуар для ингредиентов и постоянно перемешивали до полного смешивания.

Прессование капсул: подходящие пресс-формы подбирали в зависимости от размера капсулы. Кап-

сулы прессовали при температуре 16°C и относительной влажности менее чем 35%, затем формовали и сушили. После удаления капсул ненормального размера капсулы нормального размера промывали 95%-ным медицинским этанолом и непрерывно сушили до достижения содержания влаги менее чем 12%. Не пригодные капсулы удаляли в результате визуального контроля, а на конечные продукты наносили печать и упаковывали.

Пример 31. Получение капсулы с композицией масла семян коикса по изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 800 г,

Твин 80 - 0,60 г

для получения 1000 капсул,

где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,56%,

1-линолеин-3-олеин - 1,11%,

1,2-диолеин - 0,34%,

1-олеин-2-линолеин - 0,91%,

1,2-дидиолеин - 0,46%,

трилинолеин - 6,71%,

1-олеин-2,3-дидиолеин - 18,01%,

1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 7,25%,

1,3-диолеин-2-линолеин - 18,50%,

1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 11,90%,

1,3-дипальмитин-2-линолеин - 2,63%,

триолеин - 19,91%,

1-пальмитин-2,3-диолеин - 11,21%.

Способ.

Композиция клея: желатин, очищенную воду, глицерин и бензойную кислоту взвешивали в массовом соотношении 1:1,2:0,8:0,01. Глицерин, очищенную воду и бензойную кислоту последовательно добавляли в резервуар для плавления клея и нагревали до 90°C. Затем желатин добавляли и постоянно перемешивали в вакууме до полного растворения желатина. Клей фильтровали и хранили при 60°C перед использованием.

Композиция лекарственной жидкости: рецептурное количество композиции масла семян коикса и Твин 80 добавляли в резервуар для ингредиентов и постоянно перемешивали до полного смешивания.

Прессование капсул: подходящие пресс-формы подбирали в зависимости от размера капсулы. Капсулы прессовали при температуре 26°C и относительной влажности менее чем 35%, затем формовали и сушили. После удаления капсул ненормального размера капсулы нормального размера промывали 95%-ным медицинским этанолом и непрерывно сушили до достижения содержания влаги менее чем 12%. Не пригодные капсулы удаляли в результате визуального контроля, а на конечные продукты наносили печать и упаковывали.

Пример 32. Получение капсулы с композицией масла семян коикса согласно изобретению.

Композиция.

Композиция масла семян коикса - 500 г,

витамин Е - 0,40 г

для получения 1000 капсул,

где композиция масла семян коикса содержит следующие ингредиенты:

1,3-диолеин - 0,57%,

1-линолеин-3-олеин - 1,21%,

1,2-диолеин - 0,34%,

1-олеин-2-линолеин - 0,86%,

1,2-дидиолеин - 0,46%,

трилинолеин - 6,85%,

1-олеин-2,3-дидиолеин - 18,24%,

1-пальмитин-2,3-дидиолеин - 7,25%,

1,3-диолеин-2-линолеин - 18,61%,

1-пальмитин-2-линолеин-3-олеин - 12,03%,

1,3-дипальмитин-2-линолеин - 3,01%,

триолеин - 18,60%,

1-пальмитин-2,3-диолеин - 11,21%.

Способ.

Композиция клея: желатин, очищенную воду, глицерин и сорбат калия взвешивали в массовом соотношении 1:0,9:0,6:0,005. Глицерин, очищенную воду и сорбат калия последовательно добавляли в резервуар для плавления клея и нагревали до 80°C. Затем желатин добавляли и постоянно перемешивали в вакууме до полного растворения желатина. Клей фильтровали и хранили при 62°C перед использованием.

ем.

Композиция лекарственной жидкости: рецептурное количество композиции масла семян коикса и витамина Е добавляли в резервуар для ингредиентов и постоянно перемешивали до полного смешивания.

Прессование капсул: подходящие пресс-формы подбирали в зависимости от размера капсулы. Капсула прессовали при температуре 20°C и относительной влажности менее чем 35%, затем формовали и сушили. После удаления капсул ненормального размера капсулы нормального размера промывали 95%-ным медицинским этанолом и непрерывно сушили до достижения содержания влаги менее чем 12%. Не-пригодные капсулы удаляли в результате визуального контроля, а на конечные продукты наносили печать и упаковывали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция масла семян коикса, имеющая противоопухолевую и противовоспалительную активности, содержащая 5 диглицеридных и 8 триглицеридных ингредиентов, массовое процентное содержание которых составляет 0,40-0,58% 1,3-диолеина, 0,91-1,31% 1-линолеин-3-олеина, 0,24-0,35% 1,2-диолеина, 0,66-0,95% 1-олеин-2-линолеина, 0,33-0,47% 1,2-диолеина, 4,87-6,99% трилинолеина, 13,00-18,69% 1-олеин-2,3-диолеина, 5,25-7,54% 1-пальмитин-2,3-диолеина, 13,23-19,02% 1,3-диолеин-2-линолеина, 10,26-14,75% 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеина, 2,28-3,28% 1,3-дипальмитин-2-линолеина, 14,44-20,76% триолеина и 8,06-11,58% 1-пальмитин-2,3-диолеина.

2. Композиция масла семян коикса по п.1, в которой противоопухолевая активность представляет собой активность для лечения гиперплазии предстательной железы.

3. Композиция масла семян коикса по п.1, имеющая следующие физико-химические константы, основанные на обнаружении жирного масла: удельный вес при 20°C составляет 0,916-0,920, показатель преломления при 20°C составляет 1,471-1,474, кислотное число составляет менее 0,2, йодное число составляет 100-106, число омыления составляет 186-195; где массовое процентное содержание указанных диглицеридных и триглицеридных ингредиентов составляет 0,45-0,55% 1,3-диолеина, 1,03-1,25% 1-линолеин-3-олеина, 0,27-0,33% 1,2-диолеина, 0,75-0,91% 1-олеин-2-линолеина, 0,37-0,45% 1,2-диолеина, 5,47-6,69% трилинолеина, 14,63-17,88% 1-олеин-2,3-диолеина, 5,90-7,21% 1-пальмитин-2,3-диолеина, 14,88-18,19% 1,3-диолеин-2-линолеина, 11,55-14,11% 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеина, 2,57-3,14% 1,3-дипальмитин-2-линолеина, 16,25-19,86% триолеина и 9,07-11,08% 1-пальмитин-2,3-диолеина.

4. Композиция масла семян коикса по п.3, в которой массовое процентное содержание указанных диглицеридных и триглицеридных ингредиентов составляет 0,49-0,51% 1,3-диолеина, 1,12-1,16% 1-линолеин-3-олеина, 0,29-0,31% 1,2-диолеина, 0,81-0,85% 1-олеин-2-линолеина, 0,40-0,42% 1,2-диолеина, 5,96-6,20% трилинолеина, 15,93-16,58% 1-олеин-2,3-диолеина, 6,43-6,69% 1-пальмитин-2,3-диолеина, 16,20-16,87% 1,3-диолеин-2-линолеина, 12,57-13,09% 1-пальмитин-2-линолеин-3-олеина, 2,79-2,91% 1,3-дипальмитин-2-линолеина, 17,69-18,42% триолеина и 9,87-10,27% 1-пальмитин-2,3-диолеина.

5. Способ получения композиции масла семян коикса по п.1, включающий следующие стадии:

(1) сверхкритическая экстракция диоксидом углерода:

а) измельчение семян коикса в порошок с размером частиц 10-80 меш и помещение указанного порошка в два 600-л экстрактора;

б) нагревание подогревателя CO₂, экстрактора и разделительной колонки горячей водой, циркулирующей в рубашке, для достижения температуры экстракции и температуры разделения 33-45°C и 30-45°C соответственно; и поддержание температуры на выходе сепаратора I и сепаратора II на уровне 20-50°C и 15-35°C соответственно;

с) подача под давлением жидкого CO₂ при расходе 1-3 т/ч в подогреватель CO₂ через насос высокого давления, превращая его в флюид в сверхкритическом состоянии;

д) экстракция масла флюидом CO₂ в экстракторе под давлением 19-23 МПа;

е) подача флюида CO₂ с этим маслом в разделительную колонку, в которой давление поддерживают на уровне 7-10 МПа для отделения этого масла;

ф) подача газообразного CO₂ из разделительной колонки последовательно в сепаратор I и сепаратор II, в которых давление поддерживают на уровне 5-7 и 4-6 МПа соответственно; удаление отделившихся примесей, таких как вода;

г) превращение газообразного CO₂ посредством конденсатора в жидкий CO₂ для повторного использования; и

h) непрерывная экстракция в течение 2-3 ч для получения неочищенного масла коикса; и

(2) процесс очистки:

а) добавление 60%-го петролейного эфира (температура кипения 60-90°C) относительно массы масла в неочищенное масло семян коикса, полученное сверхкритической экстракцией CO₂, и добавление 2%-го водного раствора NaOH в количестве от 36 до 56% относительно массы масла в соответствии с кислотным числом; после перемешивания смеси в течение 10 мин и выдерживания в течение 18-24 ч - уда-

ление нижнего грязного слоя;

b) промывание верхнего слоя очищенной водой и выдерживание в течение 18-24 ч, затем удаление нижнего слоя отработанной воды;

c) повторное промывание верхнего слоя очищенной водой; выдерживание в течение еще 40-50 ч, затем удаление нижнего слоя отработанной воды;

d) деэмульгирование верхнего слоя ацетоном в количестве 70-90% относительно массы масла; выдерживание в течение 2-4 ч, затем удаление нижнего слоя отработанного ацетона;

e) добавление от 3 до 8%-го активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла в верхнем масляном слое, перемешивание смеси в течение 30 мин, затем фильтрование осадка;

f) нагревание фильтрата и добавление от 2 до 6%-го активированного каолина относительно массы неочищенного масла; перемешивание смеси в течение 30 мин при 40-50°C и последующее фильтрование осадка;

g) концентрирование фильтрата при пониженном давлении для удаления растворителя и промывание концентрата очищенной водой; после выдерживания в течение 1-2 ч - удаление нижнего слоя отработанной воды, нагревание верхнего масляного слоя и его вакуумная сушка в атмосфере азота;

h) добавление 8-12%-активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла, перемешивание смеси и поддержание в холодном состоянии; после фильтрования - концентрирование отфильтрованного масла путем нагревания в вакууме в атмосфере азота;

i) стерилизация масла путем стерилизации сухим теплом в вакууме при 160-170°C в течение 1-2 ч; после охлаждения - фильтрование масла через 0,2-мкм микропористую мембрану; затем раздельная загрузка полученного масла семян коикса в 500-мл стеклянные инфузионные флаконы, обработка азотом и герметизация флаконов.

6. Способ по п.5, где указанный процесс очистки включает следующие стадии:

a) добавление 60%-го петролейного эфира (температура кипения 60-90°C) относительно массы масла в неочищенное масло семян коикса, полученное сверхкритической экстракцией CO₂, и добавление 2%-го водного раствора NaOH в количестве от 36 до 56% относительно массы масла в соответствии с кислотным числом; после перемешивания смеси в течение 10 мин и выдерживания в течение 20 ч - удаление нижнего грязного слоя;

b) промывание верхнего слоя очищенной водой, выдерживание в течение 22 ч, затем удаление нижнего слоя отработанной воды;

c) повторное промывание верхнего слоя очищенной водой, выдерживание в течение еще 46 ч, затем удаление нижнего слоя отработанной воды;

d) деэмульгирование верхнего слоя ацетоном в количестве 70-90% относительно массы неочищенного масла и выдерживание в течение 3 ч; затем удаление нижнего слоя отработанного ацетона;

e) добавление 5%-го активированного нейтрального оксида алюминия относительно массы неочищенного масла в верхний масляный слой, перемешивание смеси в течение 30 мин, затем фильтрование осадка;

f) нагревание фильтрата и добавление 4%-го активированного каолина относительно массы неочищенного масла, перемешивание смеси в течение 30 мин при 40-50°C и последующее фильтрование осадка;

g) концентрирование фильтрата при пониженном давлении для удаления растворителя и промывание концентрата очищенной водой; после выдерживания в течение 1 ч - удаление нижнего слоя отработанной воды и нагревание верхнего масляного слоя и его вакуумная сушка в атмосфере азота;

h) добавление 8-12%-го активированного нейтрального оксида алюминия, перемешивание смеси и поддержание в холодном состоянии; после фильтрования - концентрирование отфильтрованного масла путем нагревания в вакууме в атмосфере азота;

i) стерилизация масла путем сухого нагревания в вакууме при 160-170°C в течение 2 ч; после охлаждения - фильтрование масла через 0,2-мкм микропористую мембрану; затем раздельная загрузка полученного масла семян коикса в 500-мл стеклянные инфузионные флаконы, обработка азотом и герметизация флаконов.

7. Фармацевтический препарат, содержащий терапевтически эффективное количество композиции масла семян коикса по любому из пп.1-4 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, выбранных из фармацевтических разбавителей, эксципиентов, наполнителей, эмульгаторов, связующих веществ, смазывающих веществ, ускорителей абсорбции, поверхностно-активных веществ, разрыхлителей, смазывающих веществ, антиоксидантов, ароматизаторов, подсластителей, консервантов и красителей.

8. Фармацевтический препарат по п.7, в котором указанные фармацевтически приемлемые носители выбираются из одного или более из группы, состоящей из маннита, сорбита, метабисульфата натрия, бисульфата натрия, тиосульфата натрия, цистеина гидрохлорида, тиогликолевой кислоты, метионина, соевого лецитина, витамина С, витамина Е, динатриевой ЭДТА, кальций натриевой ЭДТА, карбоната одновалентного щелочного металла, ацетата, фосфата или его водного раствора, соляной кислоты, ук-

сусной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, аминокислот, хлорида натрия, хлорида калия, лактата натрия, раствора этилпарабена, бензойной кислоты, сорбата калия, хлоргексидина ацетата, ксилита, мальтозы, глюкозы, фруктозы, декстрана, глицина, крахмала, сахарозы, лактозы, маннита, кремневых, целлюлозы, альгинатов, желатина, поливинилпирролидона, глицерина, Твин 80, агар-агара, карбоната кальция, бикарбоната кальция, поверхностно-активного вещества, полиэтиленгликоля, циклодекстрина, Р-циклодекстрина, фосфолипидного материала, каолина, талька и стеарата кальция или стеарата магния.

9. Фармацевтический препарат по п.7, который представляет собой пероральный твердый препарат, выбранный из любого из капсул, таблеток, микропилюль, гранул и концентрированных пилюль; пероральный жидкий препарат, выбранный из любого из водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, и указанный жидкий препарат может быть в сухой форме и восстановлен водой или другим подходящим носителем перед применением; или инъекцию, выбранную из любой из наносуспензий, липосом, эмульсий, лиофилизированного порошка для инъекции и водной инъекции.

10. Фармацевтический препарат по п.9, где указанная инъекция содержит следующие компоненты: композиция масла семян коикса - 50-350 г,

соевый лецитин для инъекции

или соевый лецитин, пригодный для инъекции - 10-40 г,

глицерин для инъекции или

глицерин, пригодный для инъекции - 15-50 г,

воду для инъекции добавляют до 1000 мл.

11. Способ получения фармацевтического препарата по п.10, включающий следующие стадии:

добавление соответствующего количества воды для инъекции к рецептурному количеству соевого лецитина для инъекции или соевого лецитина, пригодного для инъекции; диспергирование смеси диспергирующим эмульгатором с высоким усилием сдвига с получением дисперсии без крупных гранул; добавление рецептурного количества глицерина для инъекции или глицерина, пригодного для инъекции; затем добавление воды для инъекции до указанного количества и перемешивание смеси с получением водной фазы;

взвешивание рецептурного количества композиции масла семян коикса; раздельное нагревание навески масла и водной фазы до 60-70°C, затем их смешивание и эмульгирование смеси в гомогенизаторе высокого давления, в котором низкое давление составляет 5-12 МПа, а высокое давление составляет 25-50 МПа; повторение цикла гомогенизации 3-6 раз до тех пор, пока количество частиц размером менее 2 мкм будет составлять не менее чем 95%, а частицы размером более 5 мкм не будут обнаруживаться; и фильтрование полученной гомогенной эмульсии под давлением азота через микропористый фильтр 3 мкм или менее; обработка эмульсии азотом, стерилизация и охлаждение с получением инъекции.

12. Фармацевтический препарат по п.9, где указанная капсула содержит следующие компоненты:

композиция масла семян коикса - 200-800 г,

антиоксидант(ы) и/или эмульгатор(ы) - 0,20-0,60 г для получения 1000 капсул.

13. Способ получения фармацевтического препарата по п.12, включающий следующие стадии:

получение раствора клея: взвешивание желатина, очищенной воды, глицерина и консерванта в массовом соотношении 1:(0,6-1,2):(0,3-0,8):(0,0001-0,01); последовательное добавление глицерина, очищенной воды и консерванта в резервуар для плавления клея; нагревание до 70-90°C; затем добавление желатина и постоянное перемешивание смеси в вакууме до полного растворения желатина; фильтрация раствора клея и хранение отфильтрованного раствора клея при 56-62°C перед использованием;

получение лекарственной жидкости: добавление рецептурного количества композиции масла семян коикса, антиоксиданта(ов) и/или эмульгатора(ов) в дозатор и постоянное перемешивание смеси до достижения гомогенности; и

прессование капсул: выбор подходящих пресс-форм в зависимости от размера капсулы; прессование капсул при температуре 15-30°C и относительной влажности менее 35%; сушка прессованных и формованных капсул; после удаления капсул неподходящего размера промывание капсул нормального размера 95%-м медицинским этанолом и непрерывная сушка до достижения содержания влаги менее 12%; визуальный контроль и удаление неподходящих капсул; затем нанесение печати и упаковка с получением фармацевтического препарата; где

указанный консервант выбирают из любого из 10%-го раствора этилпарабена, бензойной кислоты, сорбата калия и хлоргексидина ацетата;

указанный антиоксидант представляет собой витамин Е и

указанный эмульгатор представляет собой Твин 80.

14. Применение композиции масла семян коикса по п.1 для изготовления противоопухолевого лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования, выбранного из рака легкого, рака печени, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, рака молочной железы, саркоматоидной карциномы или злокачественной саркомы, в ранней, средней или поздней стадиях.

15. Применение по п.14, где указанное противоопухолевое лекарственное средство используют для лечения простатита или простатической гиперплазии.

16. Применение по п.14, где указанное противоопухолевое лекарственное средство применяют в комбинации с химиотерапевтическим лекарственным средством, выбранным из одного или более из цисплатины, карбоплатины, циклофосфида, гемцитабина гидрохлорида, митоксантрона, митомицина, лейпрорелина ацетата, доцетакселя и/или паклитакселя.

17. Применение композиции масла семян коикса по п.1 для изготовления противовоспалительных лекарственных средств.

