



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118953** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

B01J 20/10 (2006.01)

C01B 33/158 (2006.01)

C08G 77/06 (2006.01)

A61K 31/695 (2006.01)

A61P 1/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 12486	(72) Винахідник(и):	Толчєсв Юрій Захарович (UA)
(22) Дата подання заявки:	20.11.2014	(73) Власник(и):	Толчєсв Юрій Захарович,
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2019		вул. Оболонська набережна, 65, м. Київ, 04210 (UA)
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.05.2016, Бюл.№ 10	(74) Представник:	Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2019, Бюл.№ 7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	UA 23325 A, 31.08.1998 UA 82774 C2, 12.05.2008 SU 218850 A, 30.05.1968 RU 2244542 C2, 20.01.2005 RU 2491941 C1, 10.09.2013 US 6641064 B1, 04.11.2003 GB 1371440 A, 23.10.1974 Кремнийорганические адсорбенты: получение, свойства, применение / Слинякова И.Б., Денисова Т.И. – Киев: Наукова думка, 1988. - 192 с. (див. С. 21-29) UA 72402 U, 27.08.2012

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СОРБЕНТУ НА ОСНОВІ ГІДРОГЕЛЮ МЕТИЛКРЕМНІЄВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини. Гідрогель метилкремнієвої кислоти піддають термічній обробці при температурі в діапазоні від приблизно 120 °С до приблизно 360 °С з досягненням вмісту залишкової вологи не більше 2 %, а також подальшій механічній обробці на подрібнювачі до отримання порошкоподібного сорбенту із вмістом частинок з розмірами від близько 10 до 200 мкм, що забезпечують насипну щільність не менше 0,319 г/мл. Отриманий сорбент у вигляді порошку метилкремнієвої кислоти характеризується активністю відносно детоксикації отруєння етиловим спиртом в 1,3 разу більшою, ніж гідрогель метилкремнієвої кислоти і може бути легко капсульованим.

UA 118953 C2

Винахід належить до медичної промисловості і стосується отримання нової форми адсорбенту у вигляді порошку або капсули, який може бути використаний в медицині як ентеросорбент для виведення з організму органічних і токсичних метаболітів.

5 Інтерес до використання сорбентів в медичних цілях різко зріс з 80-х років минулого століття. Цьому передували дослідження грецьких вчених, які показали, що за допомогою активованого вугілля можна ефективно виводити з організму шляхом очищення крові, токсичні продукти, які утворюються в організмі в результаті захворювань.

10 Широке поширення як сорбент отримало активоване вугілля. (Activated charcoal) (Довідник Відаля. Лікарські препарати в Росії. - М.: OVPEE - Астра Фарм Сервіс, 2000 г. - С.Е-8). Воно зручне у застосуванні, оскільки випускається у формі таблеток, порошку і застосовується в хімічній, харчовій, фармацевтичній промисловості і в медицині.

Однак активоване вугілля має істотні недоліки: невелику сорбційну активність і низьку вибірковість сорбційної дії, наприклад, до холестерину, білірубіну, сечовини, сечової кислоти, які зазвичай видаляються з організму органами виділення.

15 Крім того, випуск у вигляді таблеток зручний, але він не дозволяє отримати необхідну кількість сорбенту за один прийом - для досягнення терапевтичного ефекту необхідно застосування доз 5-15 г, що відповідає 25-75 таблеткам, що, природно, ускладнює приймання внутрішньо.

20 Спосіб застосування активованого вугілля у вигляді порошку теж представляє труднощі, оскільки вугілля не змочується і не розчиняється у воді.

Крім того, при його застосуванні можливі запори, блювання, вдихання вугільного пилу в легені; при тривалому застосуванні - гіповітаміноз, порушення всмоктування зі шлунково-кишкового тракту поживних речовин.

25 Активоване вугілля протипоказане при виразкових ураженнях шлунково-кишкового тракту, при шлункових кровотечах тощо.

Відомий так само ентеросорбент, що складається з мікрокристалічної целюлози (МКЦ) "Мікроцел" (реєстраційне посвідчення МОЗ РФ Р 97.128.5, Держ. Реєстр лікарських засобів, М., 2000, с. 102).

30 Однак і цей сорбент має недоліки, а саме: неприємний смак, дискомфорт шлунково-кишкового тракту (запори).

Певні сорбуючі властивості має порошок діоксиду кремнію. Відомий препарат полісорб, який являє собою неорганічний багатофункціональний ентеросорбент на основі високодисперсного діоксиду кремнію.

Порошок служить для приготування суспензії для приймання внутрішньо.

35 Однак застосування лікарських засобів або харчових добавок в порошкоподібній формі, як правило, пов'язано з великими незручностями, ніж застосування лікарських засобів і харчових добавок у формі таблеток.

40 З патенту RU 2234931 відомий ентеросорбент, що містить діоксид кремнію, виконаний у вигляді таблетки. Крім діоксиду кремнію цей ентеросорбент містить лігнін гідролізний і мікрокристалічну целюлозу, які також мають адсорбційну здатність, а також допоміжні речовини, які служать для отримання таблетки: пектин, крохмаль і стеарат кальцію або магнію.

Відомий також як ентеросорбент продукт нелінійної конденсації метилкремніевої кислоти (в хімічному сенсі - поліметисилоксану полігідрат), відомий під торговою назвою "Ентеросгель", що випускається у вигляді гелю.

45 Джерелом синтезу гелю може виступати різна вихідна сировина. З патенту WO2011/075095 А1 розкривається спосіб отримання гідрогелю метилкремніевої кислоти з метилтриетоксисилану (МТЕС) і водного розчину етанолу з об'ємною часткою спирту етилового від 60 до 96,5 %, яку обробляють гідролізною сумішшю з хлористоводородної кислоти і води очищеної.

50 Однак такий гель не позбавлений недоліків. Для проведення гідролізу необхідні достатні обсяги спирту, тривалий процес "дозрівання" гелю, велика витрата води при його відмиванні, а також можливість знаходження спирту в порах готового продукту, що обмежує медичне застосування сорбенту.

У патенті РФ 2111979 описаний спосіб отримання ентеросорбенту на основі гідрогелю метилкремніевої кислоти як адсорбенту середньомолекулярних метаболітів.

55 Однак сорбент на основі гідрогелю метилкремніевої кислоти у вигляді гелю має ряд істотних недоліків, а саме неможливість точно дозувати необхідну терапевтичну дозу, оскільки застосовується у вигляді гелю і дозується чайною і столовою ложкою, незручність зберігання упаковки після першого розкриття, не досить хороші органолептичні властивості, які у багатьох пацієнтів викликають нудоту, аж до блювоти, які і так є симптомами інтоксикації.

У зв'язку зі сказаним, існує необхідність отримання нових форм адсорбентів на основі метилкремніевої кислоти, що дозволяють збільшити їх адсорбційну активність, поліпшити зручність дозування.

Традиційно у фармації для цих цілей використовують виробництво таблеток та/або капсул. Однак, гідрогель метилкремніевої кислоти, що містить до 95 % води не може бути в такому вигляді незакапсульованим, і незатаблетованим.

Як показали проведені експерименти, помістити метилкремнієву кислоту в капсулу можливо, попередньо її дегідратувавши до певного рівня.

Крім того, було встановлено, що порошкоподібна форма сорбенту у вигляді капсули краще сорбує аліфатичні вуглеводневі сполуки, ніж гелева форма.

Зазначене досягається шляхом отримання порошкоподібної форми сорбенту, поміщеного в капсулу.

Отримання порошкової форми сорбенту відрізняється тим, що гель метилкремніевої кислоти піддають додатковій термічній обробці при температурі не нижче 120 °C і не вище 360 °C до вмісту залишкової вологи не більше 2 % з наступною механічною обробкою на подрібнювачі для отримання частинок, що містяться у продукті, до заданого рівня, переважно до рівня 10-200 мкм, що забезпечують насипну щільність не менше 0,319 г/мл для поміщення в желатинову капсулу.

Саме отримання такої форми сорбенту забезпечує терапевтичний ефект, що відрізняється від терапевтичного ефекту гідрогелю метилкремніевої кислоти, яка традиційно використовується як сорбент.

Як показують проведені експерименти, в результаті такої обробки при заданих технологічних режимах, що забезпечують дегідратацію і подрібнення частинок, що містяться в продукті, до заданого рівня, бажано до рівня 10-200 мкм, утворювався цільовий продукт з нижченаведеними фізико-хімічними властивостями, представленими в табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльні експериментальні дані
з вивчення властивостей прототипу і технічного рішення, що заявляється

№№ пп	Найменування порівнюваних показників	Показник за прототипом, гідрогель	Показник за рішенням, що заявляється, порошок
	Адсорбційна активність, ммоль/г	3,3-4,6	3,2-4,6
	Середній розмір частинок	Не вказано	10-200
	Середній радіус пор	42 А	25 А
	Сорбційна ємність по гексану	Не може бути визначене	6,2 ммоль/г
	Сорбційна ємність по бензолу	Не може бути визначене	0,8-1,5 ммоль/г

Адсорбційну активність (А) препарату в мікромолях на грам розраховували за формулою:

$$A = \frac{(D_0 - D) \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 1000000}{D_0 \cdot m \cdot 1000 \cdot 100 \cdot 5 \cdot M} = \frac{(D_0 - D) \cdot m_0 \cdot 50000}{D_0 \cdot m \cdot M}, \text{ де}$$

30 D_0 - оптична щільність вихідного розчину конго червоного (розчин К1);

D - оптична щільність розчину конго червоного після контактування з препаратом;

m_0 - маса наважки конго червоного, г;

m - маса наважки препарату, г;

100050 - розведення, мл;

35 M - молекулярна маса конго червоного (696,7).

Вимірювали оптичну щільність отриманого розчину на спектрофотометрі в максимумі поглинання при довжині хвилі 464 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння 0,02 М розчин натрію хлориду.

40 Паралельно вимірювали оптичну щільність вихідного розчину D_0 метилового оранжевого (розчин М 1).

Порошок сорбенту, що являє собою дегідратовану форму гідрогелю метилкремніевої кислоти (інакше ксерогель поліметилсилоксану) відповідає хімічному складу гідрогелю метилкремніевої кислоти і може бути капсульованим відповідно до загальних фармацевтичних принципів з урахуванням насипної щільності (таблиця 2).

5 Слід зауважити, що розмір часток є відмінною рисою, яка визначає насипну щільність (таблиця 3).

Таблиця 2

Насипна щільність, г/мл	Вага вмісту капсули "0", мг	Вага вмісту капсули "00", мг
0,319	200-220	285-324
0,45	240-256	365-380
0,5	300-340	420-435
0,6	400-410	550-580

Таблиця 3

Насипна щільність, г/мл	Розмір частинок
0,319	Більшість частинок 10 мкм
0,45	Більшість частинок 50 мкм
0,5	Більшість частинок 100 мкм
0,6	Більшість частинок 200 мкм

10 Застосування капсули з порошкоподібним сорбентом метилкремніевої кислоти з насипною щільністю не менше 0,319 г/мл дозволяє отримати мінімально необхідну терапевтичну дозу (не менше 200 мг) і особливо зручне при лікуванні захворювань, пов'язаних з отруєнням вуглеводневими сполуками, наприклад етанолом або метанолом.

15 Експерименти, проведені на тваринах (статевозрілі щури-самці, вагою 150-200 г), у яких моделювали алкогольну інтоксикацію шляхом введення внутрішньошлунково етилового спирту з розрахунку 0,6 г/кг.

20 Попередньо за півгодини до введення етанолу тваринам вводили стандартну дозу гідрогелю метилкремніевої кислоти 5 мг/кг (у перерахунку на сухий залишок) і 10 мг/кг (у перерахунку на сухий залишок) і отриманий за описуванням способом порошок гідрогелю метилкремніевої кислоти 5 мг/кг і 10 мг/кг. З урахуванням стандартного міжвидового коефіцієнта доз лікарських препаратів для людини рівного 2:1 або 3:1, це відповідає дозі порошку в капсулі не менше 200 мг для людини вагою 70 кг.

Результати експериментів представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Речовина та Доза	Час настання бокового положення, хв.	Час пробудження, хв.
Контроль	40	380
Гідрогель метилкремніевої кислоти 5 мг/кг	80	320
Гідрогель метилкремніевої кислоти 10 мг/кг	60	320
Порошок метилкремніевої кислоти 5 мг/кг	90	280
Порошок метилкремніевої кислоти 10 мг/кг	120	240

25 Отримані результати свідчать, що порошок метилкремніевої кислоти проявляє велику активність (в 1,3 разу) відносно детоксикації отруєння етиловим спиртом, ніж гідратована форма - гідрогель метилкремніевої кислоти.

30 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

35 1. Спосіб отримання сорбенту на основі гідрогелю метилкремніевої кислоти, який **відрізняється** тим, що гідрогель метилкремніевої кислоти піддають термічній обробці при температурі від приблизно 120 °C і до приблизно 360 °C до вмісту залишкової вологи не більше 2 % з наступною механічною обробкою на подрібнювачі до отримання порошкоподібного сорбенту із вмістом частинок з розмірами від порядку 10 до 200 мкм, що забезпечує насипну щільність не менше 0,319 г/мл.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що отриманий порошкоподібний сорбент капсулюють.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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