



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **72402** (13) **U**  
(51) МПК  
**C08G 77/04** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2010 02383</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Доровський Олександр Вікторович (UA), Хорунжий Генадій Генадійович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>03.03.2010</b>	(73) Власник(и):	<b>ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ФАРМАЦЕВТИЧНА ГРУПА "ЗДОРОВ'Я", вул. Червоноармійська, 9/2, офіс 44, м. Київ, 01004 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>27.08.2012</b>	(74) Представник:	<b>Михайлюк Валентин Іванович, реєстр. №1</b>
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>25.08.2010, Бюл.№ 16</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.08.2012, Бюл.№ 16</b>		

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СОРБЕНТУ НА ОСНОВІ ГІДРОГЕЛЮ МЕТИЛКРЕМНІЄВОЇ КИСЛОТИ

### (57) Реферат:

Спосіб одержання сорбенту на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти загальної формули  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})\cdot\text{mH}_2\text{O}\}_n$ , де  $m$  - кількість молекул води в ланці  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})\cdot\text{mH}_2\text{O}\}$ ,  $n$  - кількість ланок  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})\cdot\text{mH}_2\text{O}\}$  в гідрогелі, при якому з вихідної речовини в присутності сильної кислоти в середовищі спирту отримують гідргель шляхом гідролізу з наступною поліконденсацією в лужному середовищі, який витримують та подрібнюють, і промивають отриманий продукт до нейтральної реакції. Сильну кислоту використовують в концентрації від 0,5 % до 1,2 %, а лужний реагент для здійснення реакції поліконденсації використовують в концентрації від 20 % до 27 %.

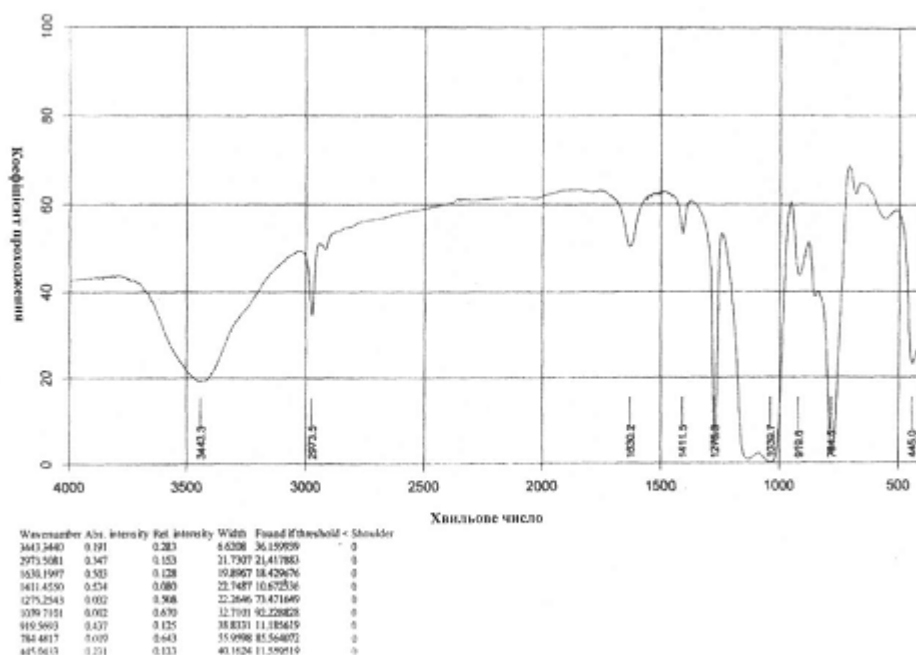


Fig. 1

U  
72402  
UA



Спосіб одержання сорбенту на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти належить до області фармацевтичної хімії, а саме до способу одержання нових хімічних сполук гідрогелів метилкремнієвої кислоти, і може знайти застосування в різних областях медицини і ветеринарії як ентеросорбент для виведення з організму середньомолекулярних і токсичних продуктів метаболізму, що накопичуються в організмі при різних захворюваннях і інтоксикаціях. Адсорбція новим продуктом середньомолекулярних токсичних метаболітів усуває ендотоксикоз, що розвивається при багатьох захворюваннях - інфекційних, запальних, автоімунних, онкологічних та ін.

Сорбенти - це великий клас препаратів, що здатні до виділення з організму всіляких токсичних речовин. Ще із середини минулого сторіччя почався інтенсивний розвиток в області сорбентів. Цьому передували наукові дослідження, які показали, що за допомогою активованих вугіль шляхом очищення крові можна дуже ефективно виводити з організму токсичні продукти, що утворюються в організмі в результаті захворювань (наприклад, захворювань нирок). Учені переконалися, що фактично вугілля (майже протигазне), видалляє з крові речовини, що викликають отруєння і найчастіше приводять до смерті. Також було виявлено, що ці вугілля дають велике заповнення, оскільки мікроскопічні часточки попадають у кров і розносяться по всьому організму, а в силу недосконалості самих вугіль травмуються формені елементи крові, спричиняючи негативні явища, що супроводжують лікування. Останнім часом одержала розвиток так звана "екологічна медицина". Більшість захворювань у даний час викликані зараженням радіонуклідами, важкими металами, пестицидами. Організм перенасичений отруйними речовинами, отриманими ззовні, і токсинами, які утворюються як продукт внутрішніх процесів в умовах порушеного обміну. Тому вчені дійшли висновку, що без застосування методів адсорбції вже практично нічого не можна лікувати довго, тому що без виведення токсичних продуктів усі методики лікування або слабко ефективні, або взагалі неефективні. Таким чином, застосування нових сорбційних препаратів і методик виявилось дуже корисним при лікуванні десятків захворювань, причому самих різних: імунних і автоімунних; алергічних; хронічних гепатитів; панкреатитів; уражень нирок; уражень нервової системи та подібне. Актуальною є тенденція одержання сорбентів у зручній для застосування формі, наприклад, у формі гелю. Раніше дуже широке застосування знаходили вугільні сорбенти, однак, вугільним сорбентам властиві певні обмеження і недоліки. Так, наприклад, у хворих, що страждають виразковою хворобою, гастритом, ураженням слизових оболонок, вугільний сорбент, що подразнює слизову, може викликати кровотечі. Застосування вугільного сорбенту при геморої також може викликати загострення. Таким чином, негативною властивістю подібних сорбентів є можливість викликати загострення вже наявних захворювань шлунково-кишкового тракту, а оскільки ці захворювання є дуже розповсюдженими, то це впливає на безпеку застосування сорбційних препаратів. Тому актуальною є розробка нових сорбентів, що не мають описаних вище недоліків, і, відповідно, актуальною задачею є розробка нових ефективних способів одержання сорбентів, що мали б високу сорбційну здатність і були б зручні в застосуванні.

Найближчим аналогом корисної моделі, що заявляється, обраним як прототип, є спосіб одержання гідрогелю метилкремнієвої кислоти, описаний в патенті України № 47147, опублікованому 11.01.2010р., який передбачає приготування робочої суміші з метилтриетоксисилану й органічного розчинника, приготування гідролізуючої суміші з кислоти та води, приготування лужного розчину, гідроліз метилтриетоксисилану в присутності кислотного каталізатора з наступною лужною обробкою, витриманням реакційної маси, подрібненням отриманого алкогелю метилкремнієвої кислоти, його наступне промивання водою.

До недоліків описаного рішення можна віднести відносно невисокий рівень сорбційної активності отриманого даним способом препарату і, відповідно, неможливість широкого його застосування.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу одержання сорбенту на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти, що завдяки оптимальному відбору операцій і вихідних матеріалів дозволяв би одержати кінцевий продукт, що має однорідну структуру та однаковий фазовий склад, наслідком чого є висока сорбційна активність і можливість широкого застосування без серйозних протипоказань і побічних ефектів.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено спосіб одержання сорбенту на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти загальної формули  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})\cdot m\text{H}_2\text{O}\}_n$ , де  $m$  - кількість молекул води в ланці  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})\cdot m\text{H}_2\text{O}\}$ ,  $n$  - кількість ланок  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})\cdot m\text{H}_2\text{O}\}$  в гідрогелі, при якому з вихідної речовини в присутності сильної кислоти в середовищі спирту отримують гідрогель шляхом гідролізу з наступною поліконденсацією в лужному середовищі, який витримують та подрібнюють, і промивають отриманий продукт до нейтральної реакції, при цьому сильну кислоту використовують в концентрації від 0,5 % до 1,2 %, а лужний реагент для

здійснення реакції поліконденсації використовують в концентрації від 20 % до 27 %. Така реалізація способу, при якій здійснюють одержання гідрогелю на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти поліконденсацією з додаванням лужного реагенту з одержанням алкогелю і з наступною нейтралізацією водою до власне гідрогелю метилкремнієвої кислоти, забезпечує високу сорбційну активність. Крім того, отриманий таким способом кінцевий продукт виявляє селективність по відношенню як до середньомолекулярних, так і високомолекулярних токсичних метаболітів, тому може широко застосовуватися як безпечний ентеросорбент без обмежень при призначенні пацієнтові в зв'язку з можливими ускладненнями.

Доцільною є така реалізація способу, при якій лужний каталізатор вибирають із групи, що включає гідроксиди лужних металів, амонію. Так, наприклад, як лужний реагент можуть бути використані гідроксид натрію або гідроксид калію. Подібна реалізація способу за рахунок використання лужного реагенту дозволяє одержати кінцевий продукт із високою сорбційною активністю, що у свою чергу дозволяє забезпечити високу терапевтичну ефективність отриманого сорбенту. Використання як лужного реагенту саме гідроксидів лужних металів або амонію забезпечує протікання процесу поліконденсації з переважним подовженням силосанового ланцюга, що і визначає високу сорбційну активність гідрогелю метилкремнієвої кислоти. Доцільним при реалізації способу є використання лужного реагенту в концентрації від 20 до 25 %, оскільки концентрація реагенту безпосередньо впливає на сорбційну активність препарату, одержуваного способом, який заявляється.

Переважно при реалізації способу як сильну кислоту використовують кислоту, вибрану з групи, що включає соляну та сірчану кислоти. Сильну кислоту використовують у концентрації від 0,5 % до 1,0 %, оскільки введення кислоти і її концентрація безпосередньо впливають на сорбційну активність препарату, одержуваного способом, що заявляється, забезпечуючи в даному випадку її високий рівень і, відповідно, високу терапевтичну ефективність одержуваного препарату.

Доцільним при реалізації способу є використання спирту, вибраного з групи, що включає 96 % етиловий ректифікат, 70 % і 50 % етиловий спирт.

Доцільною є така реалізація способу, при якій кінцевий продукт одержують зі значенням  $m$ , що знаходиться у діапазоні 46-58, і значенням  $n$  - у діапазоні 17-30. Продукт метилкремнієвої кислоти, отриманий способом, що заявляється, має пастоподібну консистенцію, що забезпечує зручність фасування і збереження. Так, наприклад, завдяки такій консистенції термін придатності одержуваного продукту необмежений при дотриманні герметичності упакування. Це у свою чергу забезпечує високу економічну ефективність впровадження способу, а відповідно, і економічну привабливість препарату, одержуваного способом, що заявляється. При зміні кількості води і масової частки метилкремнієвої кислоти одержують гелеподібну форму при  $n=30-45$ , при  $n=46-58$  - пастоподібну форму, при  $n=0$ , одержують порошкоподібну форму продукту, так званий ксерогель, з різними добавками, наприклад, підсолоджувачем і консервантами в концентрації до 0,5 мас. %.

Спосіб одержання сорбенту на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти поліконденсацією з додаванням лужного реагенту з одержанням спочатку алькогелю з наступною нейтралізацією водою до власне гідрогелю метилкремнієвої кислоти забезпечує більш високу сорбційну активність до Конго червоного від 6,0 до 10,0 мг/г.

Нижче приведені приклади здійснення способу одержання сорбенту на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти.

#### Приклад 1

До 100 мл метилтриетоксисилану додають 200 мл 96 % етилового спирту (1:2) і перемішують протягом 15-30 хвилин. До отриманого розчину доливають 1 % розчин соляної кислоти, перемішують і залишають на 2 години. Температура при здійсненні даного процесу складає 20 °С. Додають 25 % розчин гідроксиду натрію до одержання однорідного опалесцентного гелю. Свіжоосаджений гель витримують до дозрівання протягом від 3 годин до 3 годин 30 хвилин, після чого подрібнюють (шматочки не більш 10 мм) і відмивають очищеною водою до нейтральної реакції промивних вод (контроль за фенолфталеїном і рН). Потім гідрогель віджимають на фільтрі під вакуумом і переносять у скляну ємність із кришкою, зважують і аналізують.

#### Приклад 2

До 100 мл метилтриетоксисилану додають 200 мл 70 % етилового спирту (1:2) і перемішують протягом 5-10 хвилин. До отриманого розчину доливають 1 % розчин соляної кислоти, перемішують і залишають на 2 години. Температура при здійсненні даного процесу складає 25 °С. Додають 25 % розчин гідроксиду натрію до одержання однорідного опалесцентного гелю. Свіжоосаджений гель витримують до дозрівання протягом від 3 годин 30

хвилин до 4 годин, після чого подрібнюють (шматочки не більш 10 мм) і відмивають його очищеною водою до нейтральної реакції промивних вод (контроль за фенолфталеїном і рН). Потім гідрогель віджимають на фільтрі під вакуумом і переносять у скляну ємність із кришкою, зважують і аналізують.

5      Приклад 3

До 100 мл метилтриетоксисилану додають 200 мл 70 % етилового спирту (1:2) і перемішують протягом 15-30 хвилин. До отриманого розчину доливають 0,5 % розчин соляної кислоти зі швидкістю 10-15 л/год., перемішують і залишають на 2 години - 2 години 30 хвилин. Температура при здійсненні даного процесу складає 30 °С. Додають 20 % розчин гідрооксиду натрію до одержання однорідного опалесцентного алкогідрогелю. Гелеутворення ведуть протягом 9-10 годин, після чого подрібнюють (шматочки не більш 0,5 см) і відмивають його очищеною водою до нейтральної реакції промивних вод (контроль за фенолфталеїном і рН від 5,0 до 7,0). Потім гідрогель віджимають на фільтрі під вакуумом від маткового розчину і переносять у скляну ємність із кришкою, зважують і аналізують.

15      Приклад 4

До 100 мл метилтриетоксисилану додають 200 мл 70 % етилового спирту (1:2) і перемішують протягом 10-20 хвилин. До отриманого розчину доливають 0,8 % розчин сірчаної кислоти зі швидкістю 10-15 л/год., перемішують і залишають на 2 години. Температура при здійсненні даного процесу складає 10-15 °С. Додають 25 % розчину аміаку до одержання однорідного опалесцентного алкогідрогелю. Гелеутворення ведуть протягом 5 годин - 5 годин 30 хвилин, після чого подрібнюють (шматочки не більш 1,0 см) і відмивають його очищеною водою до нейтральної реакції промивних вод (контроль за фенолфталеїном і рН від 5,0 до 7,0). Потім гідрогель віджимають на фільтрі під вакуумом від маткового розчину і переносять у скляну ємність із кришкою, зважують і аналізують.

25      Приклад 5

До 100 мл метилтриетоксисилану додають 200 мл 96 % етилового спирту (1:2) і перемішують протягом 10-20 хвилин. До отриманого розчину доливають 0,8 % розчин соляної кислоти зі швидкістю 10-15 л/год., перемішують і залишають на 1 годину 30 хвилин - 2 години. Температура при здійсненні процесу складає 20-22 °С. Додають 20 % розчин гідрооксиду натрію до одержання однорідного опалесцентного алкогідрогелю. Гелеутворення ведуть протягом 6-8 годин, після чого подрібнюють (шматочки не більш 1,0 см) і відмивають його очищеною водою до нейтральної реакції промивних вод (контроль за фенолфталеїном і рН від 5,0 до 7,0). Потім гідрогель віджимають на фільтрі під вакуумом від маткового розчину і переносять у скляну ємність із кришкою, зважують і аналізують.

35      Приклад 6

До 100 мл метилтриетоксисилану додають 200 мл 70 % етилового спирту (1:2) і перемішують протягом 10-20 хвилин. До отриманого розчину доливають 0,5 % розчин соляної кислоти зі швидкістю 10-15 л/год., перемішують і залишають на 1 годину 30 хвилин - 2 години. Температура при здійсненні процесу складає 22-25 °С. Додають 20 % розчин гідрооксиду натрію до одержання однорідного опалесцентного алкогідрогелю. Гелеутворення ведуть протягом 30 хвилин - 1 години, після чого подрібнюють (шматочки не більш 1,0 см) і відмивають його водою очищеною до нейтральної реакції промивних вод (контроль за фенолфталеїном і рН від 5,0 до 7,0). Потім гідрогель віджимають на фільтрі під вакуумом від маткового розчину і переносять у скляну ємність із кришкою, зважують і аналізують.

45      Приклад 7

До 100 мл метилтриетоксисилану додають 200 мл 70 % етилового спирту (1:2) і перемішують протягом 10-20 хвилин. До отриманого розчину доливають 1,0 % розчин соляної кислоти зі швидкістю 10-15 л/год., перемішують і залишають на 1 годину 30 хвилин - 2 години. Температура при здійсненні процесу складає 33-35 °С. Додають 25 % розчин гідроксиду натрію до одержання однорідного опалесцентного алкогідрогелю. Гелеутворення ведуть протягом 3-4 годин, після чого подрібнюють (шматочки не більш 1,0 см) і відмивають його водою очищеною до нейтральної реакції промивних вод (контроль за фенолфталеїном і рН від 5,0 до 7,0). Потім гідрогель віджимають під вакуумом від маткового розчину і переносять у скляну ємність із кришкою, зважують і аналізують.

55      Синтезований у такий спосіб гідрогель метилкремніевої кислоти ідентифікували шляхом хімічного аналізу на вміст кремнію, вуглецю, водню. Контролювали хлориди і сухий залишок рН, гідрофобність і адсорбційну активність. Адсорбційну активність гідрогелів метилкремніевої кислоти визначали як здатність адсорбувати барвник Конго червоний з водного розчину. Для проведення контролю даного тесту використовували розчини Конго червоного в концентрації 0,001 моль/л.

Результати вимірів приведені в таблиці.

Таблиця

Характеристики гідрогелей метилкремніевої кислоти, які отримані за прикладами 1-7

Гідрогель, отримання за прикладом	Вміст елементів, масові %				Адсорбційна активність
	H <sub>2</sub> O	Si	C	H	
1	96,5	3,2	1,16	10,71	10
2	94,6	3,13	1,34	10,62	9,2
3	93,4	2,87	1,37	10,59	8
4	92,7	3,06	1,32	10,6	6,8
5	95,7	3,01	1,25	10,69	8,6
6	92,8	2,75	1,38	10,63	6
7	93,3	3,07	1,28	10,7	7,2

З приведених даних видно, що адсорбційна активність гідрогелів метилкремніевої кислоти прямо залежить від таких факторів, як концентрація гідролізуючої суміші, тобто концентрація розчину сильної кислоти (від 0,5 % до 1,0 %), так і концентрація розчину лугу (від 20 % до 25 %), температура проведення процесу поліконденсації (від 15 до 35 °С), час дозрівання гідрогелю до здрібнювання і промивання (від 30 хвилин до 20 годин). Найбільш оптимальними умовами синтезу гідрогелю метилкремніевої кислоти (МКК) є наступні: час визрівання гідрогелю до моменту здрібнювання і відмивання - від 3 годин 30 хвилин до 6 годин; температура проведення процесу поліконденсації від 20 до 30 °С (при температурі нижче 10 °С дуже сповільнюється процес гелеутворення, і активність виражена недостатньо, при температурі вище 35 °С процес гелеутворення прискорюється, однак активність також знижується); найбільш оптимальна концентрація кислоти від 0,8 до 1,2 %, а лугу 25+2 %.

Перелік графічних матеріалів

Фіг. 1 - схематичне зображення ІЧ-спектрів і дані термічного аналізу.

Фіг. 2 - схематичне зображення кривих диференційно-термічного аналізу (ДТА).

З даними хімічного аналізу добре узгоджуються ІЧ-спектр і дані термічного аналізу.

На Фіг. 1 представлені ІЧ-спектри дегідратованого зразка, одержуваного способом, що заявляється. За набором смуг поглинання на ІЧ-спектрах ідентифікований гексаметилдисилоксан. По відношенню інтенсивності смуги до її півкулі видно, що процес поліконденсації в досліджуваному гелі протікає з подовженням силоксанового ланцюга.

Отримані результати погоджуються з результатами диференційно-термічного аналізу (ДТА). Криві ДТА, представлені на фіг. 2, мають два чітко виражених ефекти: ендотермічний, що є сумарним ефектом чотирьох процесів, що відбуваються при 120, 150-160, 180-200 і 280-300 °С, і екзотермічний при 510-520 °С. Ендотермічний ефект супроводжує поступове (східчасте) видалення фізично і хімічно зв'язаної води, і, імовірно, перебудову комплексів. Екзоефект характеризує процес термоокислювальної деструкції гелів метилтриетоксисилану. Гель зміцнюється внаслідок вивільнення часток рідини зі структури і переходить у кристалічне тіло, при цьому сумарна втрата маси, що фіксується на кривій ТГ, складає від 14,12 % (при температурі 120 °С) до 92,7-96,5 % (при температурі від 280 до 520 °С) у різних зразках, що підтверджує вміст молекул води в складі гідрогелю від 46 до 58 молекул.

Таким чином, корисна модель, що заявляється, являє собою спосіб одержання сорбенту на основі гідрогелю метилкремніевої кислоти, що завдяки оптимальному відбору операцій і вихідних матеріалів дозволяє одержати кінцевий продукт, який має однорідну структуру та однаковий фазовий склад по всьому об'єму, наслідком чого є висока сорбційна активність і можливість широкого застосування без серйозних протипоказань і побічних ефектів.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб одержання сорбенту на основі гідрогелю метилкремніевої кислоти загальної формули  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})\cdot m\text{H}_2\text{O}\}_n$ , де  $m$  - кількість молекул води в ланці  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})\cdot m\text{H}_2\text{O}\}$ ,  $n$  - кількість ланок  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})\cdot m\text{H}_2\text{O}\}$  в гідрогелі, при якому з вихідної речовини в присутності сильної кислоти в середовищі спирту отримують гідрогель шляхом гідролізу з наступною поліконденсацією в лужному середовищі, який витримують та подрібнюють, і промивають отриманий продукт до нейтральної реакції, який **відрізняється** тим, що сильну кислоту використовують в концентрації

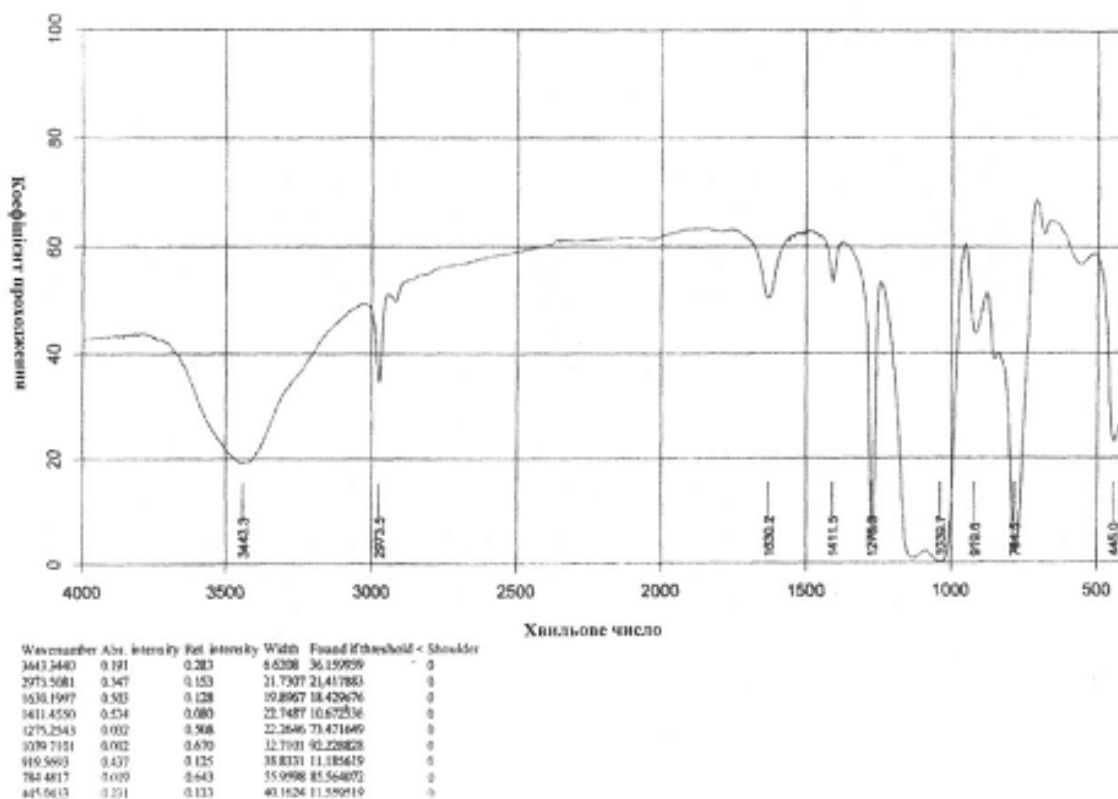
від 0,5 % до 1,2 %, а лужний реагент для здійснення реакції поліконденсації використовують в концентрації від 20 % до 27 %.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лужний реагент для здійснення реакції поліконденсації вибирають із групи, що включає гідроксиди лужних металів, амонію.

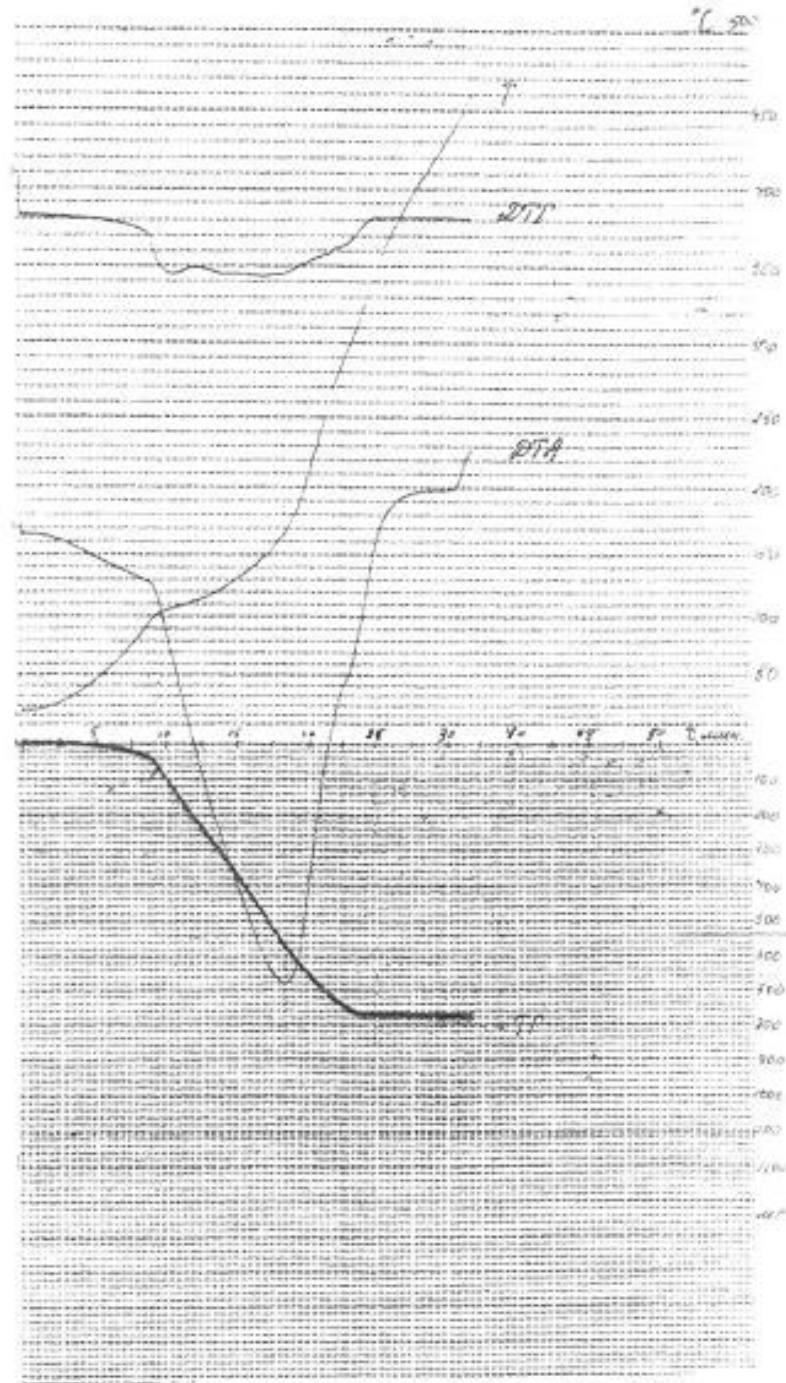
5 3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як сильну кислоту використовують кислоту, вибрану з групи, що включає соляну і сірчану кислоти.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як спирт використовують спирт, вибраний із групи, що включає 96 % етиловий спирт, 70 % етиловий спирт, 50 % етиловий спирт.

10 5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що значення  $m$  знаходиться в діапазоні 46-58, а значення  $n$  - у діапазоні 17-30.



Фіг. 1



Фиг. 2

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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