



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40222 (13) A

(51) 7 A61K33/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) МАГНОСГЕЛЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРІНТОКСИКАЦІЇ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ ТА СПОСІБ ЙОГО  
ОДЕРЖАННЯ

(21) 2000105904

(22) 19.10.2000

(24) 16.07.2001

(33) UA

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Шевченко Юрій Миколайович

(73) Шевченко Юрій Миколайович, UA

(57) 1. Магносгель для лікування гіперінтоксикації у дітей та дорослих, що являє собою композицію, і включає у якості її основної речовини ентеросорбент Ентеросгель, який **відрізняється** тим, що він містить додатково сульфат магнію (гірку сіль) і воду при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

ентеросгель	- від 65 до 75;
магнію сульфат (безводний)	- від 3 до 9;

вода - від 22 до 26.

2. Спосіб одержання композиції Магносгель, що включає змішування компонентів протягом визначеного часу, який **відрізняється** тим, що Ентеросгель попередньо подрібнюють до утворення пасоподібної маси з розміром часточок від 20 до 50 мкм, додають водний розчин магнію сульфату концентрації від 20 до 30% у кількості, що необхідна для досягнення у кінцевому продукті вмісту магнію сульфату від 3 до 9 мас. %, перемішують протягом часу від 3 до 5 хв. і залишають стояти протягом від 10 до 30 хв, додають воду у кількості, що необхідна для досягнення у кінцевому продукті її вмісту від 22 до 26 мас. %, і суспендують у часі від 5 до 20 хв. до утворення однорідного продукту.

Винахід відноситься до нових речовин на основі ентеросорбентів, що мають здібність активно адсорбувати білірубін та холестерин, що може бути використаний у медицині для лікування гіперінтоксикації у дітей та дорослих.

Відомі комерційні препарати "Vasosen", "Zik-sorin" та "Qustrol", що містять у своєму складі, як основний компонент, холестерамін, що являє собою сорбент із смол, вибірково зв'язуючий білірубін та жовчні кислоти. Накопичений досвід застосування різноманітних препаратів, що містять холестерамін, свідчить, що при тривалому його використанні страждає функція всмоктування вітамінів та ферментів із шлунково-кишкового тракту внаслідок порушення процесів всмоктування у кишечних ворсинках і виникнення умов для розвитку авітамінозу та дисбактеріозу. Скорочення строків прийому препаратів, що містять холестерамін, не дають змоги досягти стійкого лікувального ефекту.

Таких недоліків позбавлений препарат "Ентеросгель" [1], що являє собою гідрогель метилкремніевої кислоти, який активно і вибірково сорбує середньомолекулярні токсичні метаболіти, білірубін, жовчні кислоти, холестерин включно. Він являє собою драгледоподібну масу білого кольору без запаху та смаку, містить у складі від 90 до 93% води та дозволений до медичного застосування як ентеросорбент (ФС 42У-67-62-96). При пероральному введенні препарат рівномірно розподіляється по - поверхні слизової, не розчиняється у кишеч-

нику, не всмоктується. Препарат не блокує пристінок харчотравлення та не виводить із організму корисні компоненти, як то: вітаміни, ферменти та ін., однак, при використанні його у якості ентеросорбента для детоксикації організму при гіперінтоксикації (гіпербілірубінемія, гіперхолестеринемія) у дітей та дорослих необхідна як мінімум подвоєна доза препарату, що може викликати запори, особливо у новонароджених та немовлят, у яких послаблена моторика кишечника. Тому застосовувати Ентеросгель для лікування гіперінтоксикації організму особливо у дітей можливо лише у терапевтичних (що недостатньо у цьому випадку) дозах, що зменшує ефективність лікування.

Метою цього винаходу є композиція на основі ентеросорбенту для лікування гіперінтоксикації у дітей та дорослих, що володіє підвищеною сорбційною ємністю у відношенні до токсичних метаболітів печінкової етіології (білірубину, жовчаними кислотами, холестерину), і, як наслідок, підвищеним лікувальним ефектом, ' спосіб одержання цієї композиції.

Поставлена мета досягається одержанням пасоподібної композиції із складом, ваг. %:

ентеросгель	- від 65 до 75;
магнію сульфат (безводний)	- від 3 до 9;
вода	- від 22 до 26.

Раніше така композиція відома не була.

У зв'язку з викладеним виникла необхідність розробити спосіб одержання даної композиції, яка

(19) UA (11) 40222 (13) A

б мала покращені властивості у порівнянні з препаратом Ентеросгель.

Поставлена мета досягається тим, що для приготування композиції, розроблено спосіб, близький до описаного у [2], що включає змішування компонентів протягом визначеного часу, і який відрізняється тим, що Ентеросгель попередньо подрібнюють (у кутері, ступці або іншим способом) до утворення пастоподібної маси з розміром часточок від 20 до 50 мкм, додають розчин сульфату магнію (гірка сіль) з концентрацією від 20 до 30% у кількості, необхідній для досягнення у кінцевому продукті вмісту магнію сульфату (у перерахунку з  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  на  $\text{MgSO}_4$ , тобто - безводний магнію сульфат) від 3 до 9%, перемішують протягом 3-5 хв., та залишають стояти 10-30 хв., додають воду до утворення однорідного пастоподібного продукту.

Співвідношення компонентів у композиції визначені експериментально за клінічними показниками. Так, зменшення вмісту магнію сульфату в суспензії до концентрації, що нижча 3 ваг.% не дають змоги досягти необхідного лікувального ефекту (забезпечення як необхідної моторики кишечника, так і підвищеної ефективності виведення токсичних метаболітів). Збільшення концентрації магнію сульфату більше 9 ваг. % приводить до неповного зв'язування його сорбентом і, внаслідок цього, надлишковому прискоренню моторики кишечника, що також зменшує ефективність детоксикації за рахунок скорочення часу контакту ентеросорбента із слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту.

Розмір часточок препарату Ентеросгель та інтервали часу проведення операцій при реалізації способу одержання суміші визначені із умов одержання стійкої однорідної пастоподібної суспензії, що не розшаровується на складові у часі.

Сутність винаходу пояснюється наступними прикладами.

#### Приклад 1.

Наважку 130 г препарату Ентеросгель, попередньо подрібненого до пастоподібної консистенції у кутері з різновисоким ножем-розсікачем (швидкість обертання 2000 хв<sup>-1</sup>, розмір утворюваних часточок від 20 до 45 мкм виміряно з допомогою мікроскопу МБС-9), помістили в стакан об'ємом 250 мл з механічним перемішувачем та додали 60 мл 30% водного розчину магнію сульфату. Після цього суміш перемішували 2 хв і залишали стояти протягом 10 хв. Після витримування суміші ентеросгелю з магнію сульфатом додавали 10 мл води та суспендували протягом 5 хв. Утворилась стійка пастоподібна суспензія кольору талого снігу, вихід кількісний.

#### Приклад 2.

Наважку 140 г препарату Ентеросгель, попередньо подрібненого у ступці до консистенції пасту (розмір часточок від 30 до 50 мкм), помістили в стакан об'ємом 250 мл з механічним перемішувачем та додали 57,1 мл магнію сульфату з концентрацією 27,5%. Потім суміш перемішували 2,5 хв і витримували протягом 15 хв, після цього додавали 9,6 мл води і суспендували суміш протягом 7 хв. Утворилась стійка пастоподібна суспензія кольору талого снігу, вихід кількісний.

Композиції за прикладами 3-5 одержували таким же чином, як і композиції за прикладами 1 та 2. Результати синтезу композиції Магносгель з використанням даного способу, наведено у табл. 1

Авторами виявлено незвичайний ефект, а саме: введення до складу водної суспензії препарату Ентеросгель магнію сульфату у кількості від 3 до 9 ваг. % не тільки відновлює моторику кишечника у новонароджених та немовлят, але і значно посилює здібність ентеросорбенту зв'язувати у шлунково-кишковому тракті токсичні метаболіти печінкової етнології (білірубін, жовчні кислоти і холестерин).

Фіг. 1. Сорбційна ємність ( $A_m$ ) гідрогелю метилкремніевої кислоти (крива 1-О) і композицій Магнагель за прикладом 5 (крива 2-Δ), за прикладом 3 (крива 3-●) та за прикладом 1 (крива 4-▲), у відношенні до метаболітів різної молекулярної маси.

Фіг. 2. Сорбційна здатність (A) ентеросорбенту Ентеросгель до сорбції барвника конто червоного із розчинів різної концентрації. Значення A, що відповідає насиченню на кривій залежності  $A=f(C)$ , визначає сорбційну ємність ( $A_m$ ) препарату.

На фіг. 1, 2 наведено результати вивчення сорбційної ємності трьох композицій препарату Магносгель, одержаних за прикладами 1, 3 і 5 та препарату Ентеросгель. Сорбційну ємність ( $A_m$ ) визначали із залежності сорбційної здатності препарату (A) від концентрації метаболіту, що сорбується по її значенню на рівні насичення. Простежується явна залежність між вмістом магнію сульфату у складі Магносгелю та його сорбційною ємністю: зі збільшенням кількості магнію сульфату в композиції зменшується сорбційна ємність у відношенні до токсичних метаболітів ниркової етнології (сечовина, азотисті шлаки, жовчні кислоти). Цей ефект і надає змогу ефективно використовувати новий композиційний препарат Магносгель для лікування гіперінтоксикації організму (гіпербілірубінемії, гіперхолестеринемії).

Ефективність композиції Магносгель підтверджена і шляхом клінічного використання при лікуванні гіпербілірубінемії у новонароджених та немовлят у 14-й міській дитячій лікарні м. Києва та пологовому відділенні 3-ї центральної районної лікарні м. Донецька. Результати використання композиції Магносгель (склади композицій, що заявляються одержані за прикладами 1, 3 та 5) у порівнянні із відомими препаратами наведено у табл. 2. Разова доза препарату Магносгель - 1 мл суспензії на 1 кг ваги тіла дитини, приймається 3 рази на добу за 1 год до голодування.

Отримані дані показують, що нова композиція Магносгель є більш ефективним засобом для лікування гіперінтоксикації у новонароджених та немовлят першого року життя і у порівнянні з відомими препаратами надає змогу швидко видалити з організму токсичні продукти гемолізу і насамперед непрямий білірубін. Крім того, встановлено, що Магносгель активно видаляє з організму дитини резус-антитіла, що сприяють гемолізу, холестерин і недоокислені продукти обміну. Накопичений клінічний досвід показує, що застосування даної речовини не викликає авітамінозу, уповільнення функцій кишечника та порушення мікробного пейзажу. Крім того, ентеральний метод детоксикації препаратом Магносгель сприяє зберіганню об'єму ци-

ркулюючої крові, нормалізації імунного та неврологічного статусу новонароджених та немовлят. Аналогічний результат отримано при лікуванні гіперінтоксикації у дорослих.

Таким чином, технічне рішення, є новим. Така композиція не була раніше відомою, відмінності відповідають критерію суттєві, до того ж ефект підсилення детоксуючих властивостей ентеросорбента магнію сульфатом також не був відомий. Експериментальне дослідження та клінічне використання композиції Магносгель у дітей показало його високу ефективність у порівнянні з відомими засобами при лікуванні гіперінтоксикації. З викла-

деного вище випливає, що дане технічне рішення відповідає всім вимогам, які пред'являються до винаходів.

Джерела інформації.

1. Шевченко Ю.М. та ін. Гідрогелі метилкремніевої кислоти "Ентеросгель-супер" як адсорбенти середньомолекулярних метаболітів та спосіб їх одержання. Патент України № 7472 А з пріоритетом від 11.03.94 р., опубл. 29.09.95 р. Бюл. № 3.

2. Геращенко І.І. та ін. Ранозагоюючий засіб. Патент України № А 21687 з пріоритетом від 28.02.95 р., опубл. 30.04.98 р. Бюл № 2.

Таблиця 1

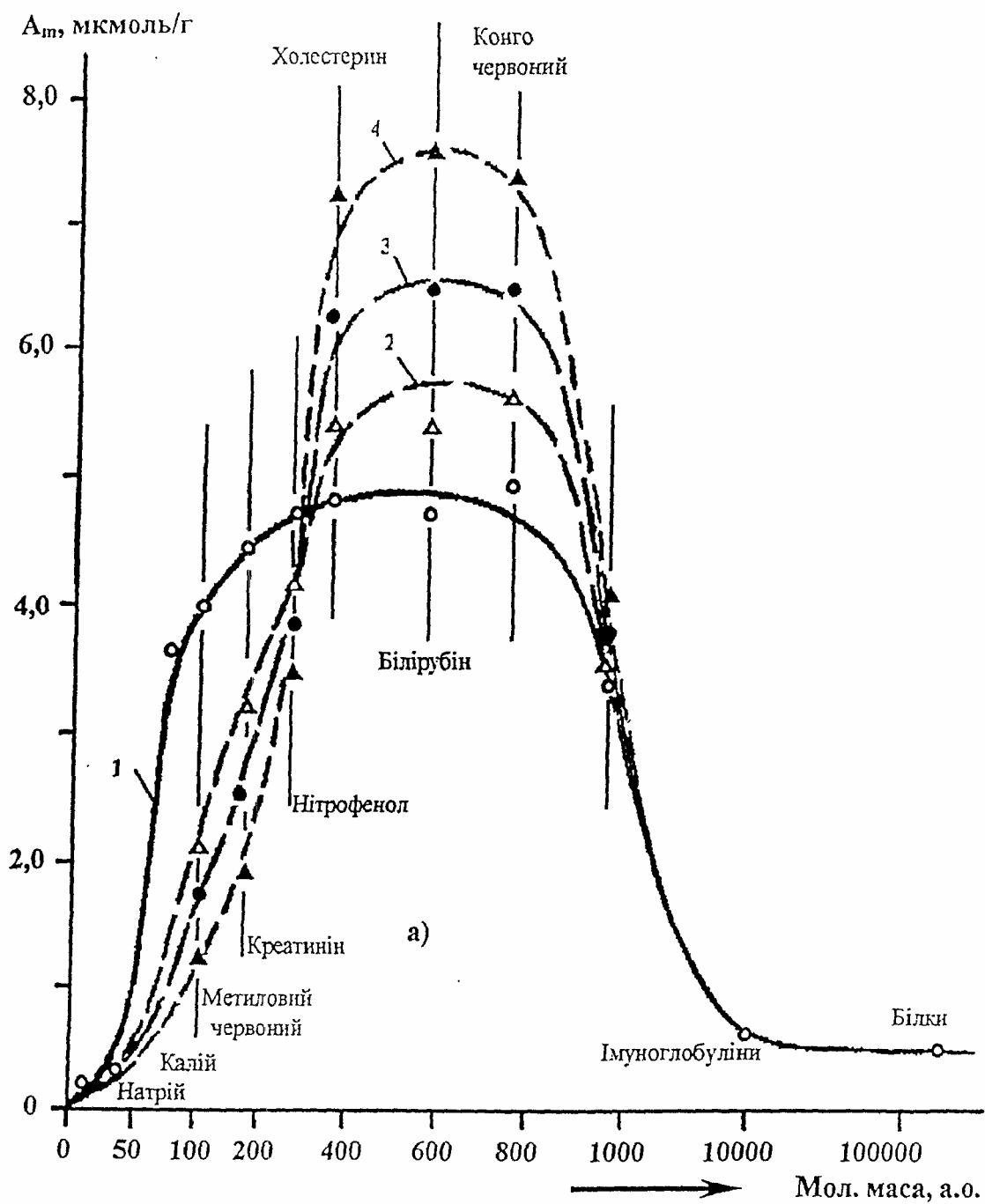
Результати даного синтезу композиції Магносгель з використанням способу його одержання

Приклад №	Характеристика вихідної суспензії Ентеросгелю		Характеристика водного розчину магнію сульфату		Кількість води, що додається після витримки суміші, мл	Час здійснення процесів, хв			Вміст компонентів у кінцевому продукті, ваг. %		
	Розмір часточок, мкм	Наважка, г	Концентрація, %	Об'єм, що додається, мл		Перемішування ентеросгелю з розчином сульфату магнію	Витримка суміші Ентеросгелю з магнію сульфатом	Суспендування композиції	Ентеросгель	Сульфат магнію	Вода
1	від 20 до 45	130,0	30,0	60,0	10,0	2,0	10,0	5,0	65,0	9,0	26,0
2	від 30 до 50	140,0	27,5	57,1	9,6	2,5	15,0	7,0	67,0	7,5	25,5
3	від 20 до 45	140,0	25,0	48,0	12,0	3,0	20,0	10,0	70,0	6,0	24,0
4	від 30 до 50	145,0	22,5	40,2	15,8	4,0	25,0	15,0	72,0	4,5	23,5
5	від 40 до 50	150,0	20,0	30,0	20,0	5,0	30,0	20,0	75,0	3,0	22,0

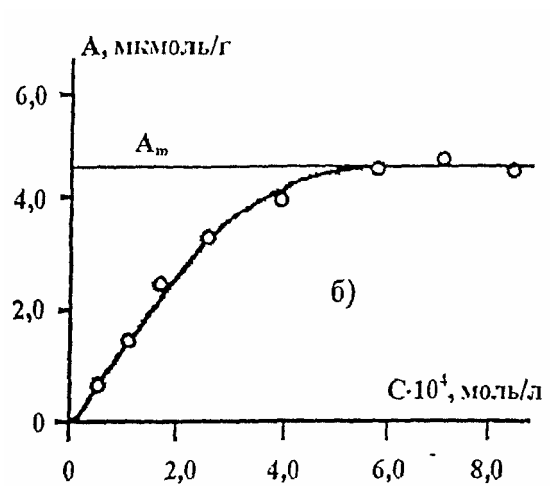
Таблиця 2

Результати лікування гіпербілірубінемії у новонароджених та немовлят даними препаратами та композиціями, які одержані за прикладами 1, 3 та 5\*

Препарат	Білірубін непрямий, ммоль/л		Наявність дисбактеріозу (патогенна мікрофлора у фекаліях) після лікування
	До лікування	Час досягнення рівня < 40 ммоль/л, діб	
Questerol	370±40	12±2	Enterobac. aerogenosa - 10 <sup>9</sup> Bifidum baetrin - 10 <sup>6</sup> Staphilococcus aureus - 10 <sup>5</sup>
Ентеросгель (розведена суспензія)	340±30	9±2	Bifidum baetrin - 10 <sup>3</sup> Staphilococcus aureus - 10 <sup>2</sup>
Магнію сульфат (25% водний розчин)	300±20	Невеликий ефект у перші два дні, у подальшому без ефекту	Enterobac. aerogenosa - 10 <sup>9</sup> Bifidum baetrin - 10 <sup>7</sup> Staphilococcus aureus - 10 <sup>6</sup>
Магносгель за прикладом 1	410±40	3±1	Bifidum baetrin - 10 <sup>2</sup> Staphilococcus aureus - 10 <sup>1</sup>
Магносгель за прикладом 3	420±30	4±1	Bifidum baetrin - 10 <sup>2</sup> Staphilococcus aureus - 10 <sup>2</sup>
Магносгель за прикладом 5	310±20	5±1	Bifidum baetrin - 10 <sup>3</sup> Staphilococcus aureus - 10 <sup>2</sup>



Фіг. 1



Фіг. 2

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
 Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
 (044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60x84 1/8.  
 Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
 (044) 268-25-22

---