



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42137 (13) A

(51) 6 A61K31/725

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) АДСОРБУЮЧИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ДЕКОРПОРАЦІЇ РАДІОНУКЛІДІВ ТА ІОНІВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ З ОРГАНІЗМУ "ПЕКТОПАЛ"

(21) 99031452

(22) 16 03 1999

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Стрелко Володимир Васильович, Марданенко Валентина Карпівна, Хайнаков Сергій Андрійович, Картель Микола Тимофійович, Мільграндт Володимир Георгійович, Александро́ва Валентина Степанівна, Патриляк Надія Михайлівна

(73) ІНСТИТУТ СОРЕБЦІЇ ТА ПРОБЛЕМ ЕНДО-ЕКОЛОПІ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, UA

(57) 1 Адсорбуючий препарат для декорпорації радіонуклідів та іонів важких металів з організму на основі пектину, який відрізняється тим, що додатково містить палигорскіт, модифікований фероціанідом міді, при такому співвідношенні компонентів, мас. %

палигорскіт, модифікований фероці-

анідом міді

30-70

пектин

решта

2 Препарат по п. 1, який відрізняється тим, що як пектин використовують цитрусовий, яблучний або бураковий пектин

Винахід відноситься до фармацевтичної промисловості, до одержання адсорбентів медичного призначення, вибірково сорбуючих радіонукліди та іони важких металів з організму людини та тварин, і може бути використаний в районах з підвищеним радіаційним фоном.

В наш час перспективними є розробки комбінованих лікарських форм, які являють собою комбінації гостроселективних поглиначів радіонуклідів на основі модифікованих природних глин і пектинів, додатково забезпечуючих загальну детоксикацію організму, перш за все - від іонів важких металів, і, в меншій мірі, - від радіонуклідів.

Відомі результати випробування палигорскітової глини, модифікованої фероціанідами перехідних металів для декорпорації радіонуклідів з худоби [1]. Показано, що довгочасне введення вказаних препаратів з дозою 2 г на кг живої ваги за добу, не викликає зміни загального стану тварин та морфологічної структури внутрішніх органів і, в той же час, - приводить до прискорення виведення радіонуклідів, що супроводиться зниженням рівня радіоактивності всіх органів (печінки, м'язової тканини, шлунку і т.п.). Дослідженнями сорбційно-селективних властивостей модифікованого палигорскіту по відношенню до радіонуклідів на фоні ізотонічного розчину Рінгера (мас. % NaCl - 0,80, KCl - 0,042, CaCl<sub>2</sub> - 0,024, NaHCO<sub>3</sub> - 0,01) встановлено наступні коефіцієнти розподілу IgK<sub>d</sub> (показник, який визначає розподіл сорбованого радіону-

кліда між твердою і рідкою фазами) <sup>137</sup>Cs - 3,5-5,5, <sup>90</sup>Sr - 2-3, <sup>144</sup>Ce - 2,5-3,5, <sup>106</sup>Ru - 2,5-3,5. Недоліком модифікованого палигорскіту є відносно низька сорбційна здатність по відношенню до стабільних іонів важких металів завдяки тому, що значна частина поверхні палигорскіту покрита тонким шаром модифікатора.

Відомо застосування пектинових речовин для лікування ранніх проявів марганцевої інтоксикації [2]. Для цього препарат пектину приймають перорально по 1 г 4 рази на день разом з полівітамінами впродовж 24 днів. Препарати на основі пектину добре виводять з організму іони важких металів, але є малоефективними для виведення радіонуклідів.

Найбільш близьким по суті і досягнутому результату до запропонованого є адсорбуючий препарат "Карбофлавіт", що містить пектин-вітамінний компонент (PVP), одержаний з відходів переробки цитрусових (по складу він є натуральна суміш) і призначений для попередження поглинання радіонуклідів <sup>137</sup>Cs і <sup>90</sup>Sr з шлунково-кишкового тракту [3]. Пектин-вітамінний компонент служить також для декорпорації радіонуклідів з організму, ці властивості відображені в ТУ-10 178 УРСР 449-91. Другим компонентом "Карбофлавіту" є кісткове активоване вугілля КАУ, яке має загальнодетоксикуючу дію. В зв'язку з тим, що КАУ має властивості аніонообмінника, прямого впливу на виведення з організму іонів важких металів та радіонуклідів,

(19) UA (11) 42137 (13) A

цей компонент не має [4]. Недоліком препарату "Карбофлавіт" є порівняно невеликі величини коефіцієнтів розподілу радіонуклідів ( $K_d$ ) і невисока швидкість виведення їх з організму.

Задачею, на вирішення якої направлено винахід, є одержання адсорбуючого лікувального препарату на основі модифікованого фероціанідом міді палигорскіту і пектину, з властивістю ефективно виводити не тільки іони важких металів, але і радіонуклідів.

Одержаний адсорбуючий лікувальний препарат дозволяє отримати технічний результат, який полягає в підвищенні ефективності дії за рахунок одночасної елімінації радіонуклідів, солей важких металів і інших токсинів з організму.

Для досягнення вказаного технічного результату відомий адсорбуючий препарат на основі пектину, стосовно запропонованого винаходу, додатково містить палигорскіт, модифікований фероціанідом міді, при такому співвідношенні компонентів, мас %

палигорскіт, модифікований фероціанідом міді	30-70,
пектин	решта

Як пектин використовують, переважно, цитрусовий, яблучний та буряковий пектин.

В запропонованому способі використано пектин за ГОСТ 29186-91 і модифікований палигорскіт з вмістом не більше 20 мг/г фероціаніду міді.

Отриманий технічний результат досягається за рахунок вдалої комбінації дії модифікованого фероціанідом міді палигорскіту і пектину.

Терапевтична дія пектину - одного з компонентів препарату "Пектопал" обумовлена особливостями його хімічної структури. Наявність вільних неетерифікованих груп та спиртових гідроксилів обумовлює здатність пектинових речовин до утворення міцних нерозчинних комплексів з попівалентними катіонами металів, в тому числі, - токсичними, важкими та радіоактивними. Аналогічні комплекси утворюються з органічними токсинами, які попали або виникли в організмі: фенолами, амінами та інш. Утворюючи міцні комплекси з токсичними речовинами екзо- або ендogenous походження, пектин допомагає швидкому виведенню їх з організму [5].

Модифікований фероціанідом міді палигорскіт, селективно сорбуючи радіоцезій, позитивно впливає на перетравлення всіх поживних речовин, що є перевагою запропонованого складу адсорбуючого лікувального препарату.

Порівняльний аналіз з прототипом дозволяє зробити висновок про те, що запропонований склад адсорбуючого препарату відрізняється від відомого введенням нового компоненту, а саме, - модифікованого фероціанідом міді природного алюмосилікату - палигорскіту. Таким чином, запропоноване технічне рішення відповідає критерію винаходу "новизна".

Аналіз відомих складів препаратів, застосовуваних для виведення радіонуклідів і іонів важких металів з організму, показав, що речовини, введені в адсорбуючу субстанцію, окремо відомі, але застосування їх в запропонованій сукупності з доступних джерел інформації не відоме, тобто, взаємозв'язок відрізняючих ознак і досягнутого результату з літературних даних не відомий. Це до-

зволяє зробити висновок про творчий характер рішення, тобто про відповідність його критерію "винахідницький рівень".

В Інституті гігієни праці (м. Київ) АМН України проведені експериментальні дослідження на предмет нешкідливості запропонованого препарату, названого "Пектопал", в режимі "гостра, підгостра і хронічна токсичність" на лабораторних гризунах - пацюках, мишах та морських свинках з вивченням ряду інтегральних показників загального стану та специфічних морфофункціональних і біохімічних показників, характеризуючих стан органів і систем організму (табл. 1, 2). На основі цих досліджень підготовлено комплект нормативної документації, який передано в Фармакопейний комітет МЗ України.

Співвідношення компонентів композиційного ентеросорбенту "Пектопал" визначено на основі лабораторних досліджень за сорбцією радіоцезію та іонів важких металів при використанні методу окремих наважок у співвідношенні фаз тверда - рідка=1:800 для радіонуклідів і 1:200 для іонів важких металів. Час контакту розчинів з сорбентом - 1 доба при температурі  $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Кількість сорбованого елементу визначали за аналізом його вмісту в рідкій фазі. Як розчинник використовували розчин Рінгера та дистильовану воду. На 18-ти прикладах, приведених в табл. 3 і 4, показані результати випробування препарату "Пектопал" при різних співвідношеннях його компонентів, а також - окремих компонентів препарату, при випусненні з модельних систем радіоцезію та іонів важких металів.

Результати, наведені в табл. 3 і 4, свідчать, що основний вклад у величину сорбції радіоцезію вносить модифікований палигорскіт, а іонів важких металів - пектин, тому найбільш раціональна, з точки зору випуснення радіонуклідів і іонів важких металів, буде композиція з модифікованого палигорскіту і пектину при їх співвідношенні в мас % (30-70) (70-30) відповідно, названа "Пектопал". Ступінь випуснення іонів деяких металів з водних розчинів пектином не суперечить даним про його хороші комплексоутворюючі властивості [6].

При оцінці дії запропонованого препарату і прототипу в випадку сорбції радіоцезію з модельних систем (табл. 5) на компонентах "Пектопалу" і "Карбофлавіту" встановлено, що модифікований палигорскіт на декілька порядків має перевагу і над пектином, і над КАУ.

Результати дослідження динаміки накопичення  $^{137}\text{Cs}$  в організмі білих пацюків при використанні модифікованого палигорскіту, "Пектопалу" (50:50) і "Карбофлавіту" приведені в табл. 6. Дані досліджень з застосуванням "Карбофлавіту" приведені з [3]. Умови проведення експерименту максимально наближені до прототипу. З даних прикладів 1-6 виходить, що незалежно від того, що пектин є слабким сорбентом радіоцезію, що показано в табл. 3, в комбінації з модифікованим палигорскітом він зменшує на 2-4% нагромадження радіоцезію в організмі піддослідних пацюків. Можливо, в цьому випадку не останню роль відіграє участь пектину в покращенні дії шлунково-кишкового тракту [5].

В порівнянні з "Карбофлавітом" відсоток накопичення радіоцезію в випадку застосування "Пектопалу" також значно нижчий

Таким чином, результати досліджень свідчать про перевагу використання запропонованого пре-

парату, тому що елімінація радіонуклідів з організму в цьому випадку приблизно на 27% вища порівняно з прототипом

Таблиця 1

Вплив Пектопалу на біохімічні показники деяких видів обміну у пацієнтів  
(при дозі 1000 мг/кг за добу, перорально, протягом 2-х місяців)

№ п/п	Показники $M \pm m$	Групи тварин $n=10$ у кожній	Термін випробовування, місяць		
			0,5	2	Відновлення (1 місяць)
1	Глюкоза крові, ммоль/л	контрольна піддослідна	4,32±0,13 4,55±0,22	3,42±0,24 3,54±0,18	3,88±0,1 3,81±0,11
2	Сечовина крові, ммоль/л	контрольна піддослідна	4,89±0,28 4,70±0,26	6,07±0,38 5,74±0,42	4,77±0,30 4,63±0,41
3	Загальний білок сироватки крові, г/л	контрольна піддослідна	63,3±3,8 64,2±3,7	68,1±1,4 69,8±3,3	72,0±3,4 68,3±1,3
4	Креатинін, мкмоль/л	контрольна піддослідна	132,1±7,4 135,7±9,4	106,2±4,4 108,6±5,8	119,7±6,1 117,5±3,9
5	Білірубін, мкмоль/л	контрольна піддослідна	11,3±0,88 13,43±0,79	9,66±0,48 9,79±0,62	11,0±0,62 10,84±0,79
6	Тімолова проба, од	контрольна піддослідна	1,80±0,04 1,62±0,04	1,82±0,1 1,70±0,05	1,18±0,04 1,16±0,05
7	АСТ, ммоль/(ч л)	контрольна піддослідна	1,41±0,07 1,39±0,06	1,51±0,06 1,38±0,06	1,27±0,05 1,27±0,04
8	АЛТ, ммоль/(ч л)	контрольна піддослідна	0,54±0,04 1,536±0,06	0,74±0,06 0,79±0,05	0,79±0,03 0,775±0,03
9	ЩФ, мкмоль/л	контрольна піддослідна	1,50±0,09 1,49±0,09	1,46±0,07 1,30±0,1	1,32±0,02 1,30±0,04
10	Холестерин сироватки крові, ммоль/л	контрольна піддослідна	2,74±0,09 2,74±0,12	2,66±0,18 2,67±0,11	2,66±0,08 2,70±0,08
11	Загальні ліпіди, г/л	контрольна піддослідна	3,73±0,19 3,68±0,24	3,53±0,11 3,57±0,15	3,53±0,19 3,75±0,37
12	$\beta$ -ліпіди, г/л	контрольна піддослідна	3,81±0,30 3,84±0,23	3,03±0,17 3,36±0,18	4,36±0,18 4,41±0,08
13	Тригліцериди, ммоль/л	контрольна піддослідна	0,70±0,05 0,69±0,06	0,69±0,05 0,81±0,04	1,01±0,08 1,05±0,06
14	ПОЛ (МДА), нмоль/мл	контрольна піддослідна	6,84±0,61 6,33±0,71	5,75±0,45 6,10±0,40	4,95±0,26 4,95±0,40

Таблиця 2

Зміна ряду гематологічних показників стану білих пацієнтів при пероральному вживанні  
Пектопалу при дозі 1000 мг/кг за добу на протязі 2-х місяців

№ п/п	Показники $M \pm m$	Групи тварин $n=10$ у кожній	Термін випробовувань, місяць		
			0,5	2	Відновлення (1 місяць)
1	Гемоглобін, г /л	контрольна піддослідна	150,3±0,95 142,1±1,0	148,5±2,2 145,3±2,6	165,8±1,8 156,6±2,79
2	Еритроцити, $\times 10^{12}$	контрольна піддослідна	7,06±0,11 6,99±0,07	7,32±0,21 7,04±0,07	7,54±0,19 7,13±0,17
3	Лейкоцити, $\times 10^9$	контрольна піддослідна	7,83±0,27 7,65±0,29	8,30±0,39 8,71±0,41	7,6±0,26 7,6±0,29
4	СОЗ, мм/ч	контрольна піддослідна	2,8±0,3 2,9±0,3	2,55±0,26 2,65±0,3	4,0±0,93 3,5±0,51
5	Тромбоцити, $\times 10^9$	контрольна піддослідна	518,7±14,2 508,5±12,4	565,6±35,354 1,7±15,8	596,3±34,6 574,1±35,3

Продовження табл. 2

№ п/п	Показники $M \pm m$	Групи тварин $n=10$ у кожної	Термін випробовувань, місяць		
			0,5	2	Відновлення (1 місяць)
6	Лейкограми палочкояд нейтрофіли, %	контрольна піддослідна	$2,0 \pm 0,41$ $1,6 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$ $1,6 \pm 0,31$	$1,5 \pm 0,2$ $1,4 \pm 0,1$
7	Сегментоядерні нейтрофіли, %	контрольна піддослідна	$23,3 \pm 2,47$ $27,1 \pm 3,09$	$19,4 \pm 2,06$ $18,1 \pm 2,26$	$21,3 \pm 2,78$ $21,0 \pm 2,88$
8	Еозинофіли, %	контрольна піддослідна	$4,2 \pm 0,72$ $4,3 \pm 0,72$	$4,8 \pm 0,72$ $4,4 \pm 0,72$	$5,4 \pm 0,72$ $3,9 \pm 0,72$
9	Лімфоцити, %	контрольна піддослідна	$67,4 \pm 2,78$ $63,4 \pm 2,89$	$72,1 \pm 1,85$ $71,3 \pm 2,26$	$68,9 \pm 2,37$ $69,4 \pm 2,687$
10	Моноцити, %	контрольна піддослідна	$3,3 \pm 0,62$ $2,7 \pm 0,41$	$2,3 \pm 0,309$ $3,6 \pm 0,51$	$4,2 \pm 0,72$ $4,4 \pm 0,51$

Таблиця 3

Ступінь вилучення радіоцезію з модельних систем  
(вміст радіоцезію в вихідному розчині -  $220,3 \text{ Бк/см}^3$ )

№ прикладу	Співвідношення модифікований палигорскіт пектин	Вміст $^{137}\text{Cs}$ в розчині після сорбції, $\text{Бк/см}^3$	Ступінь вилучення $^{137}\text{Cs}$ , %
1	10 0	2,5	98,8
2	7 3	3,1	98,6
3	5 5	4,0	98,2
4	3 7	4,9	97,8
5	0 10	183,0	16,3
6	КАУ	202,1	8,3

Таблиця 4

Результати сорбції іонів важких металів на модифікованому палигорскіті (1-3),  
пектині (4-6), Пектопалі (7-9) і КАУ (10-12)

№ прикладу	Означення	Концентрація розчину до сорбції, $\text{мг/л}$	Концентрація розчину після сорбції, $\text{мг/л}$	Ступінь вилучення іону металу, %	Величина pH розчину після сорбції
Модифікований палигорскіт					
1	Pb	57,1	54,8	4,0	3,85
2	Co	50,0	45,9	8,2	5,60
3	Cd	43,5	39,5	9,2	6,00
Пектин цитрусовий					
4	Pb	50,6	6,5	87,1	4,17
5	Co	7,7	1,84	76,3	3,94
6	Cd	26,9	5,6	79,2	3,86
Пектопал (50 50)					
7	Pb	55,0	10,8	80,4	4,90
8	Co	5,5	1,6	70,9	4,70
9	Cd	20,0	7,8	61,0	4,88
КАУ					
10	Pb	62,1	41,4	33,3	4,22
11	Co	51,54	39,5	23,3	5,08
12	Cd	32,6	27,0	17,2	4,36

Умови проведення досліджень ті ж, що і в табл. 3

Розчини, що містять іони свинцю, приготовлені з солі оцтовокислого свинцю, решта - з солей хлоридів відповідних металів

Таблиця 5

Коефіцієнти розподілу радіонуклідів при сорбції на компонентах препаратів "Пектопал" та "Карбофлавіт" при вмісті в модельному розчині цезію-137 - 220,3 Бк/см<sup>3</sup> і стронцію-90 - 17,0 Бк/см<sup>3</sup>

№ п/п	Назва сорбенту	Коефіцієнт розподілу	
		<sup>137</sup> Cs	<sup>90</sup> Sr
1	Модифікований палигорскіт	68314	60
2	Пектин цитрусовий	64	89
3	КАУ	38	54

Не дивлячись на те, що в своїх дослідженнях ми використовували цитрусовий пектин, який за сорбційною здатністю перевищує використаний в

"Карбофлавіті" [6], коефіцієнти розподілу його за <sup>137</sup>Cs дуже низькі, як і у КАУ

Таблиця 6

Динаміка накопичення Cs-137 (%) в організмі білих пацюків

№ прикладу	Час, дні	Контроль	Модифікований палигорскіт	Карбофлавіт	Пектопал (50 50)
1	2	100,0	80,4	90,1	76,2
2	6	99,5	65,3	84,3	61,7
3	10	100,2	59,7	78,6	55,9
4	15	99,9	53,7	75,5	55,4
5	21	99,7	49,6	72,4	46,5
6	26	100,1	46,8	70,7	43,4

#### Джерела інформації

1 Стрелко В В, Сороченко Г К, Ильязов Р Г и др Предварительные результаты испытания новых неорганических сорбентов для декорпорации радионуклидов у скота Тез докл науч-практ конф "Сорбционные средства и методы экологической защиты человека и животных" – Гомель, 1992, июль - С 14-15

2 Науменко Б С, Дворниченко Г Б, Яценко А Б Спосіб лікування ранніх проявів марганцевої інтоксикації Патент України № 2107 4А, МПК<sup>6</sup> А61К31/725 Опубл "Промислова власність", № 1, 1998

3 Трахтенберг И М, Литенко В А, Деряго И Б и др Применение пектин-содержащих эн-

теросорбентов при воздействии радионуклидов и тяжелых металлов // Врачебное дело – 1992 - № - С 29-32 (прототип)

4 Николаев В Г, Стрелко В В Гемосорбция на активированных углях – К Наук думка, 1979 - 289 с

5 Донченко Л В, Карпович Н С, Симкович Е Г Производство пектина – Кишинев, 1993 - 183 с

6 Моисеева В Г, Зайко Г М Влияние чистоты пектиновых препаратов на физико-химические и комплексообразующие свойства пектина // Пищев технология - 1976 - № 3 - С 27-30

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

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 80х84 1/8  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид арк Тираж 50 прим Зам \_\_\_\_\_

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