



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81933** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 9/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 02109	(72) Винахідник(и): Лагута Ірина Валеріївна (UA), Ставинська Оксана Миколаївна (UA), Кузема Павло Олександрович (UA), Філоненко Михайло Миколайович (UA), Громовий Тарас Юрійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.02.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2013, Бюл.№ 13	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ ІМ. О.О. ЧУЙКА НАН УКРАЇНИ, вул. Генерала Наумова, 17, м. Київ-164, 03164 (UA)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПЛЕКСНОГО АНТИОКСИДАНТУ

(57) Реферат:

Спосіб одержання комплексного антиоксиданту включає іммобілізацію із розчину на поверхні діоксиду кремнію жиророзчинного вітаміну Е. Проводять обробку поверхні діоксиду кремнію шляхом модифікування, наприклад, триметилхлорсиланом, а іммобілізацію вітаміну Е ведуть сумісно з водорозчинним вітаміном С, які окремо розчиняють в 96 %-ному етиловому спирті та додають одержані розчини при постійному перемішуванні до модифікованого діоксиду кремнію при кімнатній температурі.

UA 81933 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів одержання препаратів на основі модифікованого діоксиду кремнію та вітамінів Е та С, і може бути використана для отримання комплексних антиоксидантів пролонгованої дії.

Відомо, що на організм людини впливає багато негативних ендо- та екзогенних факторів, які призводять до посиленого відтворення в ньому вільних радикалів. Використання природних біологічних сполук, наприклад вітамінів Е та С, як акцепторів вільних радикалів є одним із шляхів покращення стану здоров'я людини. Відомо про синергетичний ефект антиоксидантної дії вітамінів С та Е. Проте, можливість створення їх комплексів обмежена у зв'язку з різною розчинністю вітамінів, а існуючі механічні суміші характеризуються невисокою біодоступністю. Крім того, в існуючих композиціях, зокрема в кремах для шкіри, вони мають короткочасний ефект. Вітамін С, наприклад, реагує з киснем повітря та швидко втрачає свою активність, а вітамін Е окислюється під дією УФ-опромінення.

Відомий спосіб одержання захищених форм жиророзчинних вітамінів (див. статтю "Изучение адсорбции α -токоферола и его аналогов на высокодисперсном кремнеземе" авт. В.А. Бидзиля и др., Укр. хим. журн., 1994, - Т. 60, № 9, - С. 616-619), який найбільш близький за технічним результатом та сукупністю суттєвих ознак і, вибраний нами як прототип, включає іммобілізацію із розчину в гексані на поверхні діоксиду кремнію вітаміну Е.

Сукупними суттєвими ознаками відомого та заявленого способу є іммобілізація з розчину на поверхні діоксиду кремнію вітаміну Е.

Причиною, що перешкоджає одержанню технічного результату заявленого способу, є незначна кількість іммобілізованого вітаміну Е на поверхні діоксиду кремнію, що не дозволяє досягнути добової дози вітаміну Е при допустимому співвідношенні його з діоксидом кремнію.

В основу корисної моделі поставлена задача одержати комплексний антиоксидант, який би у результаті заявлених дій містив у своєму складі регульовану кількість вітамінів Е та С на поверхні модифікованого діоксиду кремнію, чим забезпечив би їх синергетичну дію та підвищення терапевтичного ефекту при застосуванні.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання комплексного антиоксиданту включає іммобілізацію із розчину на поверхні діоксиду кремнію жиророзчинного вітаміну Е. Згідно з корисною моделлю, проводять обробку поверхні діоксиду кремнію шляхом модифікування, наприклад, триметилхлорсиланом, а іммобілізацію вітаміну Е ведуть сумісно з водорозчинним вітаміном С, які окремо розчиняють в 96 %-ному етиловому спирті та додають одержані розчини при постійному перемішуванні до модифікованого діоксиду кремнію при кімнатній температурі.

Співвідношення вітамінів Е та С в комплексному антиоксиданті регулюють ступенем модифікування поверхні діоксиду кремнію та концентрацією розчинів вітамінів.

Модифікування діоксиду кремнію триметилхлорсиланом забезпечує утворення на його гідрофільній поверхні гідрофобних ділянок, що дозволяє іммобілізувати на них жиророзчинні вітаміни Е та С відповідно.

Для здійснення способу одержання комплексного антиоксиданту, який заявляється, використовували наступні реагенти:

α -токоферол (вітамін Е)	фірма "MERCK"(Германія), 2006 р.
діоксид кремнію з питомою поверхнею 300 м ² /г	ТУ У 24.6-05540209-003-2003
аскорбінова кислота (вітамін С)	фірма "MERCK"(Германія), 2006 р.
вода дистильована Н ₂ О	ГОСТ 6709-72
спирт етиловий СН ₃ СН ₂ ОН	ГОСТ 5962-67
триметилхлорсилан	Запоріжський завод "Кремній-полімер"(Україна)

Комплексний антиоксидант одержували наступним чином.

Як вихідний діоксид кремнію використовували високодисперсний кремнезем марки А-300 з питомою поверхнею 300 м²/г. Діоксид кремнію модифікували за стандартною методикою: підготовку поверхні діоксиду кремнію проводили протягом 2 годин у сушильній шафі при температурі 200 °С для видалення адсорбованої води та можливих залишків хлороводню. Модифікування поверхні діоксиду кремнію проводили шляхом хемосорбції триметилхлорсилану з газової фази в автоклаві при температурі 300 °С. Регулюючи кількість модифікатора, можна одержувати зразки модифікованого діоксиду кремнію з різним ступенем заміщення силанольних груп на метилсилільні групи. Після модифікування здійснювали прогрівання модифікованого діоксиду кремнію у струмені сухого повітря в умовах киплячого шару при 180 °С з метою видалення адсорбованих хлороводню та залишків модифікатора.

Ступінь модифікування поверхні контролювали методом ІЧ спектроскопії (Thermo Nicolet Nexus FTIR).

Готували окремо розчини вітаміну Е та вітаміну С (антиоксиданти) у 96 %-ному етанолі. Одразу після розчинення аскорбінової кислоти (вітаміну С), розчини змішували та приливали до наважки модифікованого діоксиду кремнію, що містить на поверхні силанольні та триметилсилільні групи. Модифікований діоксид кремнію витримували у розчині протягом 1 години при постійному перемішуванні. Далі центрифугували, зливали надосадову рідину у мірний посуд, а осад висушували у вакуумній установці ВУП-5 при тиску 10^{-3} мм рт. ст. та кімнатній температурі до видалення розчинника. Вимірювали концентрацію вітамінів С та Е у вихідному розчині та у розчині після адсорбції методом УФ спектроскопії ("Lambda" "PerkinElmer" UV/VIS spectrometer). Кількість вітамінів у комплексному антиоксиданті визначали за формулою:

$$M_{C, E} = V_0 \cdot (C_0(C, E) - C_1(C, E)) + V_1 \cdot C_1(C, E),$$

де V_0 - об'єм розчину, з якого здійснювалася адсорбція,

V_1 - остаточний об'єм розчину після центрифугування,

$C_0(C, E)$ і $C_1(C, E)$ - вихідні та рівноважні концентрації вітамінів С та Е у розчині.

Регулювати співвідношення вітамінів можна, змінюючи їх концентрацію у розчині, або ступінь модифікування поверхні діоксиду кремнію.

Суть корисної моделі пояснюється конкретними прикладами виконання.

Приклад 1

Готували розчини вітаміну Е та вітаміну С у 96 %-ному етанолі з концентрацією 15 ммоль/л, змішували по 20 мл розчинів у стаканчику, так що концентрація обох вітамінів в сумарному розчині становила 7,5 ммоль/л. Одразу після приготування додавали 5 мл розчину до наважки 0,1 г модифікованого діоксиду кремнію зі ступенем заміщення силанольних груп на триметилсилільні 40 %. Витримували у розчині протягом 1 години при постійному перемішуванні. Центрифугували суспензію у центрифугузі, зливали надосадову рідину у мірний посуд, остаточний об'єм розчину після центрифугування становив близько 1 мл. Осад висушували у вакуумній установці ВУП-5 при тиску 10^{-3} мм рт. ст. та кімнатній температурі до видалення розчинника. Вимірювали концентрації вітамінів Е та С у вихідному розчині та у розчині після адсорбції (методом УФ спектроскопії) та визначали їх кількість у комплексному антиоксиданті за формулою. Кількість вітамінів Е та С у комплексному антиоксиданті становила 40 мг/г та 15 мг/г відповідно.

Приклад 2

Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що змінювали концентрації вітаміну Е та вітаміну С у сумарному розчині (2 ммоль/л). Кількість вітаміну Е та С у комплексному антиоксиданті становила 10 мг/г та 4 мг/г відповідно.

Приклад 3

Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що змінювали концентрації вітаміну Е та вітаміну С у сумарному розчині (1 ммоль/л). Кількість вітаміну Е у комплексному антиоксиданті становила 5 мг/г, вітаміну С - 1 мг/г.

Приклад 4

Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що змінювали концентрації вітаміну Е та вітаміну С у сумарному розчині (10 ммоль/л). Кількість вітаміну Е у комплексному антиоксиданті становила 45 мг/г, вітамін С повністю не розчиняється.

Приклад 5

Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що змінювали ступінь заміщення силанольних груп на триметилсилільні (20 %). Кількість вітаміну Е у препараті становила 10 мг/г, а вітаміну С - 15 мг/г.

Приклад 6

Виконували згідно з прикладом 1, за винятком того, що змінювали ступінь заміщення силанольних груп на триметилсилільні (10 %). Кількість вітаміну Е у препараті становила 5 мг/г, а вітаміну С - 17 мг/г.

Приклад 7 - прототип.

Розчин вітаміну Е в гексані з концентрацією 5 ммоль/л і об'ємом 25 мл змішували з наважкою адсорбенту діоксиду кремнію (0,1 г) та витримували при періодичному перемішуванні впродовж 30 хв. до встановлення рівноваги. Вміст вітаміну Е на поверхні діоксиду кремнію знаходили за різницею його концентрації до і після адсорбції. Концентрацію вітаміну в розчині вимірювали методом УФ спектроскопії. Кількість вітаміну Е складала 5 мг/г.

В таблиці наведені дані за прикладами 1-7.

Таблиця

Приклади	Ступінь модифікування поверхні діоксиду кремнію, %	Концентрація вітаміну Е у розчині, ммоль/л	Концентрація вітаміну С у розчині, ммоль/л	Кількість вітаміну Е в комплексному антиоксиданті, мг/г	Кількість вітаміну С в комплексному антиоксиданті, мг/г
Приклад 1	40	7,5	7,5	40	15
Приклад 2	40	2	2	10	4
Приклад 3	40	1	1	5	1
Приклад 4	40	10	10	45	Розчиняється неповністю
Приклад 5	20	7,5	7,5	10	15
Приклад 6	10	7,5	7,5	5	17
Приклад 7 (прототип)	-	5	-	5	-

Як видно із таблиці, вміст вітамінів жиророзчинного Е і водорозчинного С у комплексному антиоксиданті залежить від ступеня модифікування поверхні діоксиду кремнію та від концентрації вітамінів у 96 %-ному етанолі.

- 5 Експериментально доведено, що зменшення ступеня модифікування поверхні до 10 % недоцільно, оскільки комплексний антиоксидант не містить достатньої кількості вітаміну Е (добова доза 10 мг) у 1 г. Зменшення концентрації розчинів вітамінів до 1 ммоль/л недоцільно, оскільки комплексний антиоксидант не містить достатньої кількості вітамінів при їх оптимальному співвідношенні з модифікованим діоксидом кремнію, тому що при досягненні
- 10 добової дози вітамінів буде перевищено добову дозу діоксиду кремнію. А при збільшенні вмісту вітамінів до 10 ммоль/л вітамін С у 96 %-ному етанолі розчиняється неповністю.

Таким чином, корисна модель дозволяє одержати комплексний антиоксидант, який в результаті сумісної іммобілізації жиророзчинного Е та водорозчинного С вітамінів об'єднує два різних за хімічною природою вітаміни у одну композицію, що містить у своєму складі

15 регульовану кількість вітамінів Е та С на поверхні модифікованого діоксиду кремнію, чим забезпечує стабільність комплексного антиоксиданту при зберіганні, синергетичну дію та підвищення терапевтичного ефекту при застосуванні.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 1. Спосіб одержання комплексного антиоксиданту, який включає іммобілізацію із розчину на поверхні діоксиду кремнію жиророзчинного вітаміну Е, який **відрізняється** тим, що проводять обробку поверхні діоксиду кремнію шляхом модифікування, наприклад, триметилхлорсиланом, а іммобілізацію вітаміну Е ведуть сумісно з водорозчинним вітаміном С, які окремо розчиняють
- 25 в 96 %-ному етиловому спирті та додають одержані розчини при постійному перемішуванні до модифікованого діоксиду кремнію при кімнатній температурі.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що співвідношення вітамінів Е та С в комплексному антиоксиданті регулюють ступенем модифікування поверхні діоксиду кремнію та концентрацією розчинів вітамінів.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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