



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94703** (13) **U**

(51) МПК

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/52** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 06584</b>	(72) Винахідник(и): <b>Лагута Ірина Валеріївна (UA), Ставинська Оксана Миколаївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>12.06.2014</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.11.2014</b>	(73) Власник(и): <b>ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ ІМ. О.О. ЧУЙКА НАН УКРАЇНИ,</b> вул. Генерала Наумова, 17, м. Київ-164, 03164 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.11.2014, Бюл.№ 22</b>	

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КРЕМНЕЗЕМ-ЖЕЛАТИНОВИХ МАТРИЦЬ

### (57) Реферат:

Спосіб одержання кремнезем-желатинових матриць включає розчинення желатини та формування гелю. Желатину розчиняють у дистильованій воді на водяній бані, нагріваючи до 60 °С при перемішуванні. До розчину желатини додають суспензію діоксиду кремнію, перемішують за допомогою магнітної мішалки. Ориману плівкоформуючу кремнезем-желатинову суспензію виливають тонким шаром на полімерну підкладку та висушують при температурі приміщення (не нижче 15 °С).

UA 94703 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до способів одержання гібридних органо-неорганічних матриць на основі діоксиду кремнію та желатини, в які можуть бути інкорпоровані біологічно активні речовини різної хімічної природи, і може бути використана для отримання препаратів з пролонгованою дією.

Відомо, що желатина широко використовується в фармацевтичній промисловості для приготування лікарських форм пролонгованої дії. Активна речовина в таких формах може знаходитись всередині полімерної капсули чи бути інкорпорована в пори полімерної плівки. Желатинові капсули і плівки зазвичай отримують з желатинового гелю різного складу. При попаданні у водне середовище желатинові матеріали поглинають воду, набухають, вивільняючи активну речовину, та, з часом, розчиняються повністю.

В деяких випадках необхідно зменшити швидкість вивільнення активної речовини та збільшити час її впливу, дії. Контрольоване вивільнення активної речовини з лікарської форми у фіксованій ділянці організму дозволяє, в принципі, збільшити ефективність дії препарату, зменшити загальну дозу, що вводиться, знизити токсичне навантаження на організм. Наприклад (див. статтю E.O. Cetin, N. Buduneli, E. Atlihan, L. Kirilmaz. ("In vitro studies of degradable device for controlled release of meloxicam, Journal of Clinical Periodontology, 2005. - № 32 (7). - P. 773-777) розглядаються зшиті желатинові плівки з уповільненим розчиненням, які містять активну речовину мелоксикам антибактеріальної та протизапальної дії. Плівки вводили в дентальну кишеню ротової порожнини для локального вивільнення активної речовини з метою лікування запальних процесів. У порівнянні з контролем, такі лікарські форми забезпечували рівномірне і довготривале вивільнення активної речовини та більш ефективне лікування пацієнтів. Уповільнене вивільнення з лікарської форми активної речовини може бути досягнуто за рахунок збільшення часу набухання та розчинення матеріалів, для цього використовують різноманітні "фізичні" чи "хімічні" зшиваючі агенти.

Додавання таких агентів до вихідного желатинового розчину приводить до формування в гелі додаткових водневих чи ковалентних зв'язків та до зменшення набухання одержаних матеріалів. Як потенційно цікавий зшиваючий агент останнім часом розглядають і кремнезем (діоксид кремнію), що зумовлено високою концентрацією на його поверхні  $\text{SiO}^-$  та  $\text{SiOH}$  груп, здатних до електростатичних взаємодій з позитивно зарядженими ділянками молекул желатини та до формування водневих зв'язків з карбоксильними та аміногрупами полімеру. Використання кремнезему дозволить уникнути використання токсичних зшиваючих агентів та забезпечить уповільнення набухання композитів і, як наслідок, пролонговану десорбцію інкорпорованих біологічно активних сполук. Органо-неорганічні матеріали, в порівнянні з органічними, мають ряд переваг: проявляють більшу механічну міцність, покращені хімічну і термічну стабільність.

Відомий спосіб (див. статтю T. Coradin, S. Bah, J. Livage. Gelatin-silicate interaction: from nanoparticles to composite gels/ Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2004. - № 35. - P. 53-58), який найбільш близький за технічним результатом та сукупністю суттєвих ознак і, вибраний нами як найближчий аналог (прототип), включає одержання кремнезем-желатинових композитів золь-гель методом з використанням желатинового золю та розчину силікату натрію.

Спільними суттєвими ознаками відомого та заявленого способу є формування желатинового гелю в присутності наночастинок діоксиду кремнію і використання його як зшиваючого агента.

Причиною, що перешкоджає одержанню технічного результату заявленого способу, є значне набухання одержаних зразків і відсутність уповільнення набухання при підвищенні концентрації силікату натрію (зшиваючого агента - діоксиду кремнію), що в подальшому не дозволить досягти зменшення швидкості вивільнення інкорпорованих біологічно активних сполук з кремнезем-желатинових матриць.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб одержання кремнезем-желатинових матриць, який би у результаті заявлених дій, забезпечив би одержання гібридних матеріалів з уповільненим набуханням та пролонгованим вивільненням інкорпорованих біологічно активних речовин.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання кремнезем-желатинових матриць включає розчинення желатини та формування гелю, згідно з корисною моделлю, желатину розчиняють у дистильованій воді на водяній бані, нагріваючи до  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  при перемішуванні, до розчину желатини додають суспензію діоксиду кремнію, перемішують за допомогою магнітної мішалки, отриману плівкоформуючу кремнезем-желатинову суспензію виливають тонким шаром на полімерну підкладку та висушують при температурі приміщення (не нижче  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Для здійснення способу одержання кремнезем-желатинових матриць, який заявляється, використовували наступні реагенти:

желатина (шкіра свині)  
діоксид кремнію (кремнезем марки А-300)  
вода дистильована Н<sub>2</sub>О

фірма "Fluka"(Германія), 2006 р.  
ТУ У 24.6-05540209-003-2003  
ГОСТ 6709-72

Кремнезем-желатинові матриці одержували наступним чином.

Як вихідні матеріали використовували желатину фірми Fluka та діоксид кремнію - кремнезем марки А-300 з питомою поверхнею 250 м<sup>2</sup>/г; як допоміжний компонент - дистильовану воду. Для одержання розчину желатини відповідну наважку желатини розчиняли в певному об'ємі води і нагрівали на водяній бані до 60 °С при перемішуванні протягом 20 хв до повного розчинення желатини. Для приготування суспензії кремнезему до відповідної наважки кремнезему додавали розчинник. Отриману суспензію перемішували на магнітній мішалці 20 хв. Для приготування плівкоформуючої кремнезем-желатинової суспензії змішували розчин желатини та суспензію кремнезему та залишали отриману суспензію на магнітній мішалці 5 хв. Потім желатинові та кремнезем-желатинові матеріали готували у вигляді плівок товщиною близько 0,1 мм. Певний об'єм плівкоформуючої кремнезем-желатинової суспензії виливали тонким шаром на полімерну підкладку та висушували при температурі приміщення (не нижче 18 °С) протягом кількох діб.

Для характеристики одержаних зразків та прототипу використовували ступінь їх набухання у воді за 4 години. Для вивчення набухання одержаних зразків плівки зважували, додавали воду та, через 4 години, визначали приріст маси плівок шляхом їх зважування. Дані щодо набухання плівок наведено у вигляді відношення кількості абсорбованої води до маси желатини в сухій плівці.

Суть корисної моделі пояснюється конкретними прикладами виконання.

Приклад 1

До 1 г желатини додавали 5 мл дистильованої води та нагрівали на водяній бані (60 °С) при перемішуванні протягом 20 хв до розчинення желатини. До наважки кремнезему 10 мг додавали 5 мл води. Отриману суспензію перемішували на магнітній мішалці 20 хв. До 5 мл розчину желатини при 60 °С додавали 5 мл суспензії кремнезему та перемішували суспензію протягом 5 хв. 2 мл плівкоформуючої кремнезем-желатинової суспензії виливали тонким шаром на полімерну підкладку та висушували при кімнатній температурі (не нижче 15 °С) протягом кількох діб.

Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 100 мг/мл. Концентрація кремнезему у плівкоформуючій кремнезем-желатиновій суспензії становила 1 мг/мл.

Приклад 2. Виконували, згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка кремнезему при приготуванні суспензії становила 25 мг. Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 100 мг/мл. Концентрація кремнезему у плівкоформуючій кремнезем-желатиновій суспензії становила 2,5 мг/мл.

Приклад 3. Виконували, згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка кремнезему при приготуванні суспензії становила 50 мг. Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 100 мг/мл. Концентрація кремнезему у плівкоформуючій кремнезем-желатиновій суспензії становила 5 мг/мл.

Приклад 4. Виконували, згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка кремнезему при приготуванні суспензії становила 100 мг. Концентрація желатини у плівко формуючій суспензії становила 100 мг/мл. Концентрація кремнезему у плівкоформуючій кремнезем-желатиновій суспензії становила 10 мг/мл.

Приклад 5. Виконували, згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка кремнезему при приготуванні суспензії становила 200 мг. Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 100 мг/мл. Концентрація кремнезему у плівкоформуючій кремнезем-желатиновій суспензії становила 20 мг/мл.

Приклад 6. Виконували, згідно з прикладом 1, за винятком того, що наважка кремнезему при приготуванні суспензії становила 220 мг. Концентрація желатини у плівкоформуючій суспензії становила 100 мг/мл. Концентрація кремнезему у плівкоформуючій кремнезем-желатиновій суспензії становила 22 мг/мл. Одержана за таких умов плівка стає крихкою.

Приклад 7 - прототип. Розчин желатини у воді готували протягом 10 хв при температурі 37 °С шляхом перемішування вихідної желатини з водою. Розчин силікату отримували розведенням вихідного розчину силікату натрію (27 % SiC<sub>2</sub>, фірма Riedel-de Haen) водою, підкисленою HCl до pH=5. Після встановлення рівноваги при 37 °С протягом 5 хв., 2 мл розчину силікату натрію додавали до 2 мл розчину желатини та перемішували при цій температурі 1 год. Концентрація желатини у одержаному розчині становила 100 мг/мл, концентрація кремнезему - 2,5 мг/мл. Одержану суміш ставили на водяну баню при температурі 20 °С і залишали на 1

день. Потім одержаний гель висушували шляхом виморожування при температурі 30 °C протягом ночі.

В таблиці наведені дані за прикладами 1-7.

Таблиця

Приклади	Концентрація желатини у плівкоформуючих розчинах та суспензіях, мг/мл	Концентрація діоксиду кремнію у суспензії, мг/мл	Набухання плівок, %	Примітка
Приклад 1	100	1	340	
Приклад 2	100	2,5	325	
Приклад 3	100	5	310	
Приклад 4	100	10	250	
Приклад 5	100	20	190	
Приклад 6	100	22	200	крихка
Приклад 7 (прототип)	100	2,5	450	

5

Як видно із таблиці, набухання органо-неорганічних матриць залежить від того, в якому вигляді додається діоксид кремнію (розчин силікату натрію (сіль кремнієвої кислоти) чи суспензія діоксиду кремнію) та його концентрації у плівкоформуючій кремнезем-желатиновій суспензії.

10

Експериментально доведено, що додавання суспензії діоксиду кремнію до желатинового гелю, згідно із способом, який заявляється, зменшує набухання кремнезем-желатинових матеріалів в 1,3-2,4 рази, у порівнянні з такими, що одержані з використанням силікату натрію. Збільшення у суспензії вмісту кремнезему до 22 мг/мл недоцільно, оскільки одержані органо-неорганічні матриці втрачають механічну міцність - стають крихкими.

15

Таким чином, корисна модель дозволяє простим та дешевим способом одержувати органо-неорганічні матриці з уповільненим набуханням, при цьому ступінь набухання можна контролювати, змінюючи концентрацію кремнезему в плівкоформуючій суспензії. Одержані у такий спосіб матриці можуть бути основою для створення препаратів з пролонгованим вивільненням інкорпорованих біологічно активних речовин.

20

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25

Спосіб одержання кремнезем-желатинових матриць, який включає розчинення желатини та формування гелю, який **відрізняється** тим, що желатину розчиняють у дистильованій воді на водяній бані, нагріваючи до 60 °C при перемішуванні, до розчину желатини додають суспензію діоксиду кремнію, перемішують за допомогою магнітної мішалки, отриману плівкоформуючу кремнезем-желатинову суспензію виливають тонким шаром на полімерну підкладку та висушують при температурі приміщення (не нижче 15 °C).

Комп'ютерна верстка М. Шамо́ніна

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