

Область техники

Способ получения сорбента на основе гидрогеля метилкремниевой кислоты относится к области фармацевтической химии, а именно к способу получения новых химических соединений - полиметилсилоксанов (гидрогелей метилкремниевой кислоты) и может найти применение в разных областях медицины и ветеринарии как сорбент для выведения из организма среднемолекулярных и высокомолекулярных токсичных продуктов метаболизма, которые накапливаются в организме при различных заболеваниях и интоксикациях.

Предшествующий уровень техники

Адсорбция новым продуктом среднемолекулярных токсических метаболитов устраняет эндотоксикоз, который развивается при многих заболеваниях - инфекционных, воспалительных, аутоиммунных, онкологических и др.

Однако наиболее активно полученный продукт сорбирует высокомолекулярные вещества, к которым относится микробный эндотоксин, специфические токсины бактерий и большое количество регуляторных белков. Связанный сорбентом эндотоксин теряет свою активность и выводится вместе с сорбентом естественным путем. Таким образом, понижается антигенная нагрузка на иммунокомпетентные клетки, что, в свою очередь, уменьшает выраженность аутоиммунных реакций и способствует компенсации иммунодефицита (вторичного), который возникает вследствие патологического процесса.

Адсорбция новым продуктом серии регуляторных белков (ферментов, цитотоксинов, иммуноглобулинов) объясняет дистантные эффекты энтеросорбции - нормализацию функций внутренних органов и систем, липидного состава плазмы крови, что способствует уменьшению тяжести заболеваний, предупреждает развитие полиорганной недостаточности и критических состояний.

Известен способ получения сорбента «ЭНТЕРОСГЕЛЬ-СУПЕР» - гидрогеля метилкремниевой кислоты (RU 2111979, С1). Общими признаками с заявляемым способом являются следующие стадии: добавление к раствору метилсиликоната натрия или калия раствора сильной кислоты до образования продукта с последующим выдерживанием, измельчением, активированием продукта путем добавления разбавленного раствора сильной кислоты и отмыванием продукта до нейтральной реакции.

К недостаткам известного способа можно отнести то, что полученный по известному способу сорбент имеет преимущественно поры среднего диаметра (мезопоры), поэтому, соответственно, способен сорбировать только среднемолекулярные метаболиты (с молекулярной массой 100-1000 Да). Кроме того, указанные сорбционные свойства известный сорбент проявляет только в гелеобразной форме и без добавок.

Известен способ получения порошкообразного продукта (ксерогеля) при сушке полиметилсилоксана (SU 911290, С1), имеющего удельную поверхность 90-100 м²/г, радиус пор 15-20А и «чувствительность» к мелким молекулам (парам спирта этилового). В данном источнике известности не только отсутствует указание о сорбционных характеристиках полученного по нему ксерогеля, но даже и не предполагается возможность получения продукта, позволяющего избирательно выводить из организма токсичные вещества с высокой молекулярной массой.

В известном способе получения липосомальной композиции (RU 2104691, С1) в качестве добавки для диспергации липидов используют суспензию в дистиллированной воде энтеросгеля на основе полиметилсилоксана. Недостатками данного способа также является ограниченность спектра адсорбции энтеросгеля (средние молекулы). Кроме того, поскольку суспензия приготавливалась экстенпорально с целью диспергации липидов, известность данного технического решения не может быть очевидной для специалистов при создании устойчивого суспензированного продукта с сорбционными свойствами, способного избирательно выводить из организма токсичные вещества с высокой молекулярной массой.

Как известно, например, из патентной заявки RU 2005115523, введение добавок в состав различных энтеросорбентов придает конечным продуктам новые свойства. Однако такое введение имеет и ряд недостатков: существенно ухудшает сорбционную активность сорбентов и значительно ограничивает сферу их медицинского применения. Вероятнее всего, именно этим можно объяснить отсутствие производства сорбентов на основе полиметилсилоксана с добавками.

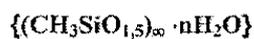
Указанные недостатки известных способов существенно ограничивают возможность применения получаемых по ним продуктов в качестве адсорбентов в медицине и ветеринарии.

Раскрытие изобретения

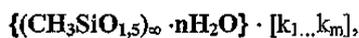
Задачей изобретения является создание способа получения сорбента на основе гидрогеля метилкремниевой кислоты путем использования определенной концентрации метилсиликоната натрия или калия и различных соотношений продукта и молекул воды, а также массовой доли химических или/и биологических добавок, что обеспечивает получение конечного продукта с высокой сорбционной емкостью.

Техническим результатом заявляемого изобретения является создание продукта с высокой сорбционной емкостью как в отношении среднемолекулярных, так и в отношении высокомолекулярных веществ, кроме того, способ обеспечивает получение конечного продукта в разных формах.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения сорбента на основе гидрогеля метилкремниевой кислоты общей формулы



включающем следующие стадии: добавление к раствору метилсиликоната натрия или калия раствора сильной кислоты до образования продукта с последующим выдерживанием, измельчением, активированием продукта путем добавления разбавленного раствора сильной кислоты и отмыванием продукта до нейтральной реакции, согласно изобретению используют раствор метилсиликоната натрия или калия в концентрации, обеспечивающей получение продукта с объемом пор не менее $0,8 \text{ см}^3/\text{г}$, и который обладает адсорбционными свойствами в отношении как среднемолекулярных, так и высокомолекулярных веществ, и может содержать химические и (или) биологические добавки к. При этом получают продукт общей формулы



где k_i - массовая доля (мас.%) для химических добавок ($m \geq 2$) или количественная характеристика содержания для биологических добавок;

при $n=0$ получают порошкообразную форму продукта (ксерогель) с добавками (при $k_i \neq 0$) или без (при $k_i=0$);

при $n=30-46$ получают гелеобразную форму;

при $n=45-62$ получают пастообразную форму с добавками (при $k_i \neq 0$) или без (при $k_i=0$);

при $n=63-495$ получают суспензионную форму с добавками (при $k_i \neq 0$) или без (при $k_i=0$).

Согласно изобретению в способе получения гидрогеля метилкремниевой кислоты раствор метилсиликоната натрия или калия имеет концентрацию от 2,30 до 2,95 моль/л. Согласно изобретению к продукту дополнительно добавляют смесь подсластителей в концентрации до 0,5 мас.%.

Согласно изобретению к продукту дополнительно добавляют сернокислую медь или сернокислый цинк в концентрации до 1,0 мас.%.

Согласно изобретению к продукту дополнительно добавляют консерванты в концентрации до 0,5 мас.%.

Согласно изобретению к продукту дополнительно добавляют зубиотики и/или пробиотики в концентрации 10^6-10^{12} КОЕ на грамм готового продукта.

Способ осуществляется следующим образом.

Проводят процесс поликонденсации раствора метилсиликоната натрия или калия концентрацией от 2,30 до 2,95 моль/л путем добавления к нему раствора сильной кислоты (например, соляной или серной) до образования гидрогеля, который выдерживают на протяжении 30-90 мин (до вызревания), измельчают и потом активируют действием разбавленного раствора сильной кислоты концентрацией от 0,04 до 0,15 г-экв/л с последующим отмыванием водой до нейтральной реакции. Дополнительно добавляют химические или биологические добавки. При изменении количества молекул воды и массовой доли химической или биологической добавки получают суспензионную или пастообразную (после диспергирования и последующей гомогенизации смеси) или порошкообразную (после высушивания продукта до постоянной массы) форму продукта, а именно: при $n=0$ получают порошкообразную форму продукта (ксерогель) с добавками (при $k_i \neq 0$) или без (при $k_i=0$);

при $n=30-46$ получают гелеобразную форму;

при $n=45-62$ получают пастообразную форму с добавками (при $k_i \neq 0$) или без (при $k_i=0$);

при $n=63-495$ получают суспензионную форму с добавками (при $k_i \neq 0$) или без (при $k_i=0$).

Лучший вариант осуществления изобретения

Пример 1. Способ получения продукта.

К 100 мл раствора метилсиликоната натрия с концентрацией 2,30 моль/л прибавляют раствор сильной кислоты до образования гидрогеля. Гидрогель выдерживают во времени до вызревания гидрогеля, измельчают и заливают раствором той же разбавленной сильной кислоты. Полученный гидрогель отмывают водой до отрицательной реакции на анионы и нейтральных значений кислотности.

Примеры 2-14.

Получение гидрогеля метилкремниевой кислоты проводят так же, как и в примере 1, используя исходный метилсиликонат натрия с концентрацией от 2,35 до 2,95 моль/л.

Примеры 15, 16.

Получение гидрогеля метилкремниевой кислоты проводят так же, как и в примерах 1-14, используя в качестве исходных растворы метилсиликоната натрия и сильной кислоты (пример 15), смешанный раствор метилсиликоната натрия и метилсиликоната калия и сильную кислоту (пример 16).

Пример 17. Получение пастообразной формы продукта.

К 70 г полученного по примерам 1-16 гидрогеля метилкремниевой кислоты добавляют 30 г воды и диспергируют с последующей гомогенизацией до образования пастообразного продукта.

Примеры 18-26. Получение пастообразной формы продукта с различным соотношением гидрогеля метилкремниевой кислоты и воды.

Смешивание гидрогеля метилкремниевой кислоты и воды проводят так же, как и в примере 17, используя 90 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 10 г воды (пример 18), 85 г гидрогеля метилкрем-

ниевой кислоты и 15 г воды (пример 19), 80 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 20 г воды (пример 20), 75 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 25 г воды (пример 21), 65 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 35 г воды (пример 22), 60 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 40 г воды (пример 23), 55 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 45 г воды (пример 24), 50 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 50 г воды (пример 25), 45 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 55 г воды (пример 26).

Пример 27. Получение суспензионной формы продукта.

К 30 г полученного по примерам 1-16 гидрогеля метилкремниевой кислоты добавляют 70 г воды и диспергируют с последующей гомогенизацией до образования однородной суспензии.

Примеры 28-33. Получение продукта в суспензионной форме при различных соотношениях гидрогеля метилкремниевой кислоты и воды.

Смешивание гидрогеля метилкремниевой кислоты и воды проводят так же, как и в примере 27, используя 40 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 60 г воды (пример 28), используя 35 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 65 г воды (пример 29), используя 25 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 75 г воды (пример 30), используя 20 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 80 г воды (пример 31), используя 15 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 85 г воды (пример 32), используя 10 г гидрогеля метилкремниевой кислоты и 90 г воды (пример 33).

Пример 34. Получение продукта с подсластителем.

К 100 г полученного по примерам 17-33 продукта дополнительно добавляют смесь подсластителей, состоящую из цикламата натрия и сахарина. Итоговое содержание подсластителей в продукте составляет 0,2 мас. %.

Пример 35. Получение продукта с подсластителем сукралозой.

Получение продукта проводят так же, как и в примере 34, используя в качестве подсластителя сукралозу. Итоговое содержание сукралозы в продукте составляет 0,1 мас. %.

Пример 36. Получение продукта с химической добавкой бензоат натрия в качестве консерванта.

К 100 г полученного по примерам 17-35 продукта дополнительно добавляют консервант бензоат натрия. Итоговое содержание бензоата натрия в продукте составляет 0,5 мас. %.

Примеры 37-40. Получение продукта с различными консервантами.

Получение продукта проводят так же, как и в примере 36, используя в качестве консерванта лимонную кислоту с итоговым содержанием 0,5 мас. % (пример 37), используя в качестве консерванта винную кислоту с итоговым содержанием 0,5 мас. % (пример 38), используя в качестве консерванта янтарную кислоту с итоговым содержанием 0,5 мас. % (пример 39), используя в качестве консерванта хлорид бензалкония с итоговым содержанием 0,05 мас. % (пример 40).

Пример 41. Получение продукта в порошкообразной форме.

100 г продукта, полученного по примерам 1-16, высушивают до постоянной массы при $125 \pm 5^\circ\text{C}$. Конечное содержание ксерогеля составляет от 7,5 до 11,0 г.

Пример 42. Продукт в порошкообразной форме с сернокислой медью.

Продукт получают так же, как в примере 41, предварительно добавляя сернокислую медь в количестве, необходимом для достижения конечного содержания сернокислой меди 0,7 мас. %.

Пример 43. Продукт в порошкообразной форме с сернокислым цинком.

Продукт получают так же, как в примере 41, предварительно добавляя сернокислый цинк в количестве, необходимом для достижения конечного содержания сернокислого цинка 0,7 мас. %.

Пример 44. Продукт с биологическими добавками эубиотиками.

Массу продукта, полученного по примерам 17-26, исходя из результатов анализа на содержание сухого остатка, берут такой, чтобы в продукте содержалось 10 г сухого остатка и смешивают с лиофилизированной культурой эубиотика *Bacillus Subtilis* и *Bacillus Lihiniiformis*. Конечное содержание эубиотиков в продукте составляет 10^6 - 10^{12} КОЕ на грамм продукта.

Предлагаемый способ обеспечивает получение конечного продукта с высокой сорбционной емкостью как в отношении среднемолекулярных, так и в отношении высокомолекулярных веществ, кроме того, способ обеспечивает получение конечного продукта в разных формах: пастообразная, или суспензионная, или порошкообразная.

В табл. 1-3 представлены свойства продуктов, полученных по перечисленным примерам.

Из табл. 1 видно, что относительные сорбционные емкости (как соотношение сорбционной емкости в отношении высокомолекулярных веществ к сорбционной емкости в отношении среднемолекулярных веществ) для заявляемых продуктов в форме геля, пасты и суспензии имеют соотношение 1,0:1,5:2,0 соответственно, что подтверждает их дискретность и специфичность. Дополнительно некоторые примеры представлены графически на чертеже.

В целом, полученный по данному изобретению продукт является эффективным детоксикантом и одновременно оказывает положительное общерегуляторное влияние на организм, что позволяет избежать осложнений и способствует быстрому выздоровлению больных.

Свойства продуктов, полученных по примерам 1-33 (в форме геля, пасты и суспензии)

№ примера	Содержание сухого остатка, масс.%	Содержание кремния, масс.%	Сорбционная емкость по конго красному, мг/г ($\alpha < 0,01$)	Сорбционная емкость по сывороточному человеческому альбумину, мг/г ($\alpha < 0,01$)	Соотношение сорбционных емкостей	Формула
1	2	3	4	5	6	7
1. *	11,0	4,75	3,3	33,4	10,1	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 30H_2O$
2.	11,0	4,75	3,3	33,2	10,1	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 30H_2O$
3.	10,4	4,48	3,3	33,1	10,0	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 32H_2O$
4.	9,9	4,25	3,1	31,7	10,2	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 34H_2O$
5.	9,4	4,03	3,0	30,2	10,0	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 36H_2O$
6.	8,9	3,84	2,8	28,2	10,1	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 38H_2O$
7.	8,5	3,66	2,7	27,5	10,2	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 40H_2O$
8.	8,2	3,50	2,6	26,6	10,2	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 42H_2O$
9.	7,8	3,36	2,5	25,3	10,1	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 44H_2O$
10.	7,5	3,22	2,4	24,4	10,2	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 46H_2O$
11.	9,6	4,14	3,0	30,8	10,3	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 35H_2O$
12.	9,2	3,93	2,9	30,0	10,4	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 37H_2O$
13.	7,6	3,29	2,4	24,7	10,3	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 45H_2O$
14.	8,3	3,58	2,7	26,9	10,0	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 41H_2O$
15.	10,1	4,36	3,2	32,3	10,1	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 33H_2O$
16.	8,0	3,43	2,6	26,0	10,0	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 43H_2O$
17. *	6,68	2,87	3,2	49,1	15,4	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 52H_2O$
18.	7,8	3,29	3,8	58,0	15,3	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 45H_2O$
19.	7,34	3,16	3,6	54,7	15,2	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 47H_2O$
20.	7,06	3,04	3,4	52,6	15,5	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 49H_2O$
21.	6,93	2,98	3,4	51,6	15,2	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 50H_2O$
22.	6,57	2,82	3,2	49,0	15,3	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 53H_2O$
23.	6,34	2,73	3,1	47,3	15,3	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 55H_2O$
24.	6,13	2,64	3,0	45,8	15,3	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 57H_2O$
25.	5,85	2,51	2,8	43,7	15,6	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 60H_2O$
26.	5,67	2,44	2,8	42,4	15,2	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 62H_2O$
27. *	3,74	1,61	1,2	24,0	20,0	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 96H_2O$
28.	5,58	2,40	1,8	36,1	20,1	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 63H_2O$
29.	4,73	2,03	1,5	30,6	20,4	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 75H_2O$
30.	2,68	1,15	0,85	17,5	20,6	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 135H_2O$
31.	1,99	0,86	0,65	13,1	20,2	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 183H_2O$
32.	1,35	0,58	0,45	9,0	20,0	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 272H_2O$
33.	0,75	0,32	0,25	5,1	20,4	$\{CH_3SiO_{1,3}\} \cdot 493H_2O$

* Пример представлен графически на чертеже.

Таблица 2

Свойства продуктов, полученных по примерам 34-40 и 44 (с различными добавками)

№ примера	Содержание сухого остатка, масс. %	Содержание кремния, масс. %	Сорбционная емкость по конго красному, мг/г ($\alpha < 0,01$)	Сорбционная емкость по сывороточному человеческому альбумину, мг/г ($\alpha < 0,01$)	Соотношение сорбционных емкостей	Добавка	Формула
1	2	3	4	5	6	7	8
34.	6,57	2,81	3,2	49	15,3	Цитрат натрия и сахарин	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot 53H_2O \cdot [C_7H_5NO_2S] \cdot [C_6H_{12}O_5SNa]$
35.	6,34	2,72	3,1	47,1	15,2	Сукралоза	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot 55H_2O \cdot [C_{12}H_{19}O_8Cl_3]$
36.	5,85	2,50	2,8	43,5	15,5	Бензоат натрия	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot 60H_2O \cdot [C_7H_5O_2Na]$
37.	4,73	2,02	1,5	30,4	20,3	Лимонная кислота	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot 75H_2O \cdot [C_6H_8O_7]$
38.	3,74	1,60	0,84	17,4	20,7	Винная кислота	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot 96H_2O \cdot [C_4H_6O_6]$
39.	2,68	1,14	1,2	23,9	19,9	Янтарная кислота	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot 135H_2O \cdot [C_4H_6O_4]$
40.	1,35	0,58	0,45	9,0	20,0	Хлорид бенз-алкония	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot 272H_2O \cdot [C_{21}H_{38}ClN]$
44.	6,93	2,95	3,4	51,1	15,0	<i>Bacillus Subtilis</i> и <i>Bacillus Lihini-formis</i>	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot 50 H_2O \cdot [Bacillus Subtilis] \cdot [Bacillus Lihini-formis]$

Таблица 3

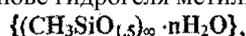
Свойства продуктов, полученных по примерам 41-43 (в форме порошка с различными добавками)

№ примера	Содержание сухого остатка, масс. %	Содержание кремния, масс. %	Сорбционный объем пор по гексану, см ³ /г**	Удельная поверхность м ² /г**	Добавка	Формула
41.	100	43,00	1,10	900	-	$\{CH_3SiO_{1,5}\}$
42.	100	42,70	1,05	850	Сернокислая медь	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot [CuSO_4]$
43.	100	42,68	1,03	850	Сернокислый цинк	$\{CH_3SiO_{1,5}\} \cdot [ZnSO_4]$

** Расчет проведен по методу БЭТ (Брануэра-Эметта-Тейлора) по теории полимолекулярной сорбции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения сорбента на основе гидрогеля метилкремниевой кислоты общей формулы



включающий добавление к раствору метилсиликоната натрия или калия раствора сильной кислоты до образования продукта с последующим выдерживанием, измельчением, активированием продукта путем добавления разбавленного раствора сильной кислоты и отмыванием продукта до нейтральной реакции, отличающийся тем, что используют раствор метилсиликоната натрия или калия в концентрации 2,35-2,95 моль/л и, варьируя коэффициент n, получают сорбент в виде порошка, геля, пасты или суспензии с избирательными адсорбционными свойствами по отношению к высокомолекулярным веществам.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что полученный сорбент смешивают с добавками с получением конечного продукта общей формулы



где k_i - массовая доля (мас. %) для химических добавок ($m \geq 2$) или количественная характеристика содержания для биологических добавок.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве добавок используют смесь подсластителей в концентрации до 0,5 мас. %.

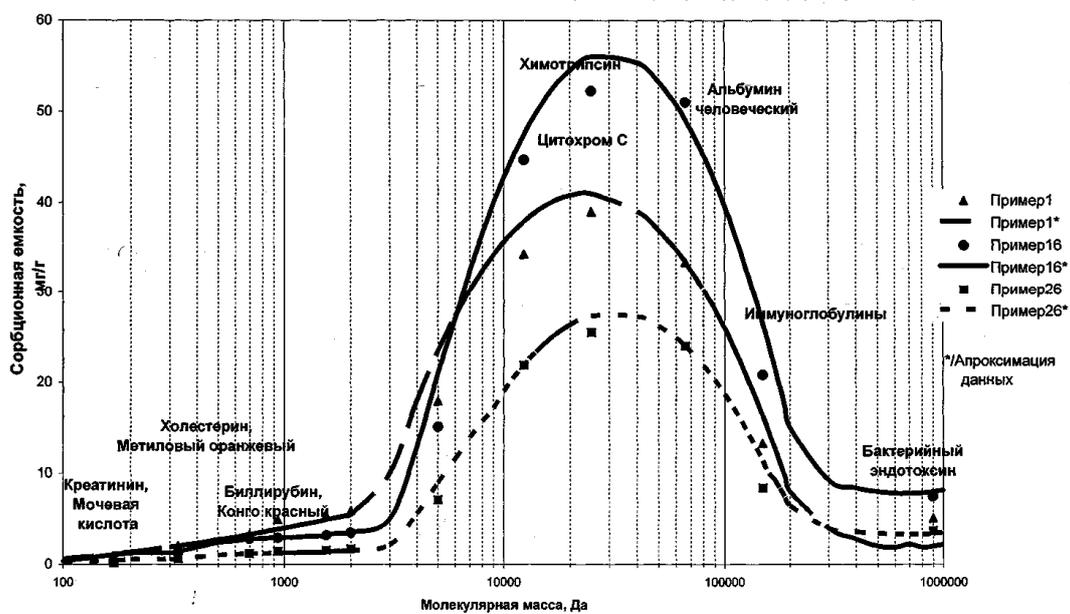
4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве добавок используют консерванты в концентрации до 0,5 мас. %.

5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве добавок используют сернокислую медь в концентрации до 1,0 мас. %.

6. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве добавок используют сернокислый цинк в концентрации до 1,0 мас. %.

7. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве добавок используют эубиотики и/или пробиотики в концентрации 10^6 - 10^{12} КОЕ на грамм готового продукта.

Зависимость сорбционной емкости от молекулярной массы сорбируемого вещества для продуктов, полученных по примеру 1 (в форме геля), примеру 16 (в форме пасты) и примеру 26 (в форме суспензии)



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2