

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 040192

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.04.28

(21) Номер заявки  
201992553

(22) Дата подачи заявки  
2019.11.26

(51) Int. Cl. A61K 33/44 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)

---

(54) КРЕМНИЙ-УГЛЕРОДНЫЙ КОМПОЗИТ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО  
НАЗНАЧЕНИЯ

---

(43) 2021.05.31

(96) KZ2019/092 (KZ) 2019.11.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ТОВАРИЩЕСТВО  
С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"НАУЧНЫЙ ПРОИЗВОДСТВЕННО-  
ТЕХНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
"ЖАЛЫН" (ТОО "НАУЧНЫЙ  
ПРОИЗВОДСТВЕННО-  
ТЕХНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
"ЖАЛЫН") (KZ)

(56) EA-B1-019913  
KZ-B-25708  
US-B2-8141516  
JP-B2-5207408

(72) Изобретатель:  
Акназаров Сестагер Хусаинович,  
Тудейбаева Шалпан Алиевна,  
Бийсенбаев Махмут Ахметжанович,  
Нуралы Асия Мамбетовна,  
Бексейтова Калампыр Сунакбаевна  
(KZ)

(74) Представитель:  
Черняев М.А. (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к препарату медико-биологического назначения, который может быть использован в качестве сорбента при профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний живого организма, а также при лечении ожирения. Кремний-углеродный композит медико-биологического назначения получают грануляцией карбонизированной рисовой шелухи с содержанием кремния до 10 мас.% в растворе карбоксиметилцеллюлозы и сахарозы при определенном соотношении компонентов, при этом образуются гранулы диаметром от 0,3 до 4 мм. В результате повышается эффективность сорбции и удобство применения.

B1

040192

040192

B1

Изобретение относится к медицине, а именно к препарату медико-биологического назначения, который может быть использован в качестве сорбента при профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний живого организма, а также при лечении ожирения. Препарат представляет собой гранулированный углерод-кремниевый композит диаметром от 0,3 до 4 мм. Полученные гранулы показали высокую сорбционную активность и удобство использования.

Кремний и углерод являются групповыми, типовыми и полными электронными аналогами. Эти два элемента, IV группы периодической системы Д.И. Менделеева, стали первоосновой двух противоположных субстанций: кремний - неживой, а углерод - живой природы. Кремний содержится во всех тканях и органах растений, животных и человека. Общее содержание кремния у человека массой 70 кг составляет от 140 до 700 мг, поэтому этот элемент занимает третье место среди наиболее распространенных микро-элементов после цинка и железа. Наиболее богатыми кремнием являются соединительные ткани аорты, трахеи, сухожилия, кости, кожи и эпидермального образования. Содержание кремния в коже человека составляет 49,5 мкг/г, в волосах - 42 мкг/г, а ногтях - 26,12 мкг/г. Высокое содержание кремния зафиксировано в зубной эмали человека (242 мг/кг сухой массы) и в эпифизе бедренной кости обезьян (453,6 мг/кг сухой массы). В крови кремний присутствует в виде свободной ортокремневой кислоты, которая не связана с белками. Концентрация этой кислоты может достигать от 50 до 200 мкг/л и зависит от содержания кремния в рационе питания. Содержание кремния в сыворотке крови составляет 500-600 мкг/л, а его максимальный уровень, зафиксированный методом абсорбционной спектрометрии, оказался равным 310 мкг/л. Интересно, что с возрастом содержание кремния в соединительной ткани уменьшается. В аорте и коже кроликов с возрастом происходит снижение концентрации кремния примерно в 5 раз, а в коже свиней до 10 раз. Такая динамика кремния может иметь определенное отношение к атеросклерозу. У человека происходит снижение концентрации кремния в аорте не только с возрастом, но и по мере развития атеросклероза. Установлено, что ортокремневая кислота является основным легкодоступным источником кремния для организма человека, в то время как всасываемость полимерных форм растворенного кремния незначительна. В экспериментах на добровольцах показано, что 53% поглощенной ортокремневой кислоты выводится с мочой, в то время как при приеме внутрь полимерной кремниевой кислоты наблюдается лишь незначительное увеличение кремния в моче. Точное место, где кремниевая кислота всасывается из желудочно-кишечного тракта, не установлено. Ортокремневая кислота из крови распределяется по разным органам и тканям. Основным путем экскреции кремния является путь через почки, при этом уровень кремния в сыворотке крови коррелирует с его уровнем в моче. J.F. Popplewell с соавторами провели эксперимент с радиоактивными изотопами по изучению всасывания и выведения кремния с мочой. Установлено, что та часть кремния, которая удерживается во внеклеточной жидкости, выводится быстро. Процесс поглощения этого элемента клеткой и выведения внутриклеточного кремния с мочой является медленным. Около 70-80% кремния из плазмы крови выводится почками в течение 3-8 ч.

Известен способ получения сорбента на основе кремнеземсодержащего минерального сырья, содержащего осадочную опал-кристаллитовую породу, содержащую не более 15 мас.% глинистых минералов группы монтмориллонита и не более 10 мас.% минералов группы слюд (RU 2319488, 20.03.2008). Заявителем патента установлено, что содержание глини группы монтмориллонита в энтеросорбенте не должно превышать 15 мас.%, так как минералы данной группы обладают высокой набухаемостью в жидкостях, и при их содержании выше 15% возникают трудности при энтеросорбции через зонд. Содержание минералов группы слюд должно быть ограничено 10 мас.%, так как при стандартной степени помола сырья (0,1-1 мм) края слюдяных пластинок оказываются достаточно острыми, что может вызвать различные проблемы в организме.

Известен также способ получения углерод-кремнеземного композита из рисовой шелухи с малым содержанием углерода (патент US 4049464, C04B 31/00, приоритет 02.09.1976, опубл. 20.09.1977). Способ заключается в двух стадийном обжиге измельченной рисовой шелухи на воздухе при температурах 200-450°C, а затем при 450-1000°C. Получают продукт серого цвета с содержанием углерода около 2% и примесью кристаллической фазы. Получаемый кремнезем имеет удельную поверхность не выше 100 м<sup>2</sup>/г.

Недостатком известного способа является то, что получаемый углерод-кремнеземный композит имеет удельную поверхность не выше 100 м<sup>2</sup>/г, низкая микро структурность фазы кремнезема и низкое содержание углерода.

Известен способ получения энтеросорбента растительного происхождения "ИНГО-2" (патент KZ 26708, МПК A61K 33/44, опубл. 15.11.2015). Данный энтеросорбент, полученный карбонизацией рисовой шелухи, содержит углерод, а в качестве наполнителя - диоксид кремния, при общем соотношении компонентов, мас.-%: углеродный энтеросорбент на основе карбонизованной рисовой шелухи - 73,8-74; диоксид кремния - 25,5-26,0.

Недостатком данного изобретения является низкая сорбционная способность и удельная поверхность.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка кремний-углеродного композита медико-биологического назначения, проявляющего высокую сорбционную способность.

Технический результат - расширение ассортимента, улучшение физико-химических характеристик углеродно-кремниевого композита, включая сорбционную способность.

Технический результат достигается за счет гранулирования карбонизированной рисовой шелухи с содержанием кремния до 10 мас.% в растворе карбоксиметилцеллюлозы и сахарозы при определенном соотношении компонентов. Описанная технология обработки исходных веществ позволяет создать кремний-углеродный композит с высокой эффективностью и удобством использования.

Способ получения гранулированной формы композита основан на методике, включающей процесс грануляции компонентов при следующем соотношении: 60-61 мас.% основного действующего вещества - карбонизированной рисовой шелухи (КРШ) с содержанием кремния до 10 мас.%, 11-12 мас.% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), 5-7 мас.% сахарозы и 20-23 мас.% дистиллированной воды. В результате формируются гранулы размерами 0,3-4 мм. Размер гранул зависит от соотношения воды и сахарозы, а также от способа грануляции.

Далее гранулы подвергают термической обработке (высушиванию) в сушильном шкафу при 100°C, для предотвращения слипания полученных гранул, и затем активации углекислым газом при температуре 950°C в течение часа.

Состав и качественные характеристики карбонизированной рисовой шелухи и подобранный состав гранулирующего раствора позволяют создать гранулы композитного материала с высокой адсорбционной активностью, настроенного на извлечение патологических токсических веществ.

Получаемый гранулированный композит может быть использован в качестве сорбента при профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний живого организма, а также при лечении ожирения.

Заявляемый композит получают следующим образом.

Известными методами проводят десиликацию карбонизированной рисовой шелухи при помощи раствора гидроксида натрия до содержания кремния не более 10 мас.%. Пониженное содержание диоксида кремния в карбонизированной рисовой шелухе обуславливает повышение поглощающей способности композита в отношении холестерина, выбрасываемого в кишечник желчным пузырем.

Далее проводят грануляцию при следующем соотношении компонентов: 60-61 мас.% карбонизированной рисовой шелухи с содержанием кремния до 10 мас.%, 11-12 мас.% карбоксиметилцеллюлозы, 5-7 мас.% сахарозы и 20-23 мас.% дистиллированной воды. При этом грануляцию можно проводить как одновременным смешением всех компонентов, так и по методике приготовления "маточного молочка", включающего карбоксиметилцеллюлозу, сахарозу и воду, и последующего порционного добавления рисовой шелухи. Размер гранул зависит от соотношения воды и сахарозы, а также от способа грануляции.

Далее изобретение будет описано с помощью неограничивающих примеров.

Пример 1.

Массу кремний-углеродного композита изготавливают следующим образом: взвешивают 320 г десилицированной карбонизированной рисовой шелухи с содержанием кремния до 10 мас.%, 60 г карбоксиметилцеллюлозы, 36 г сахарозы и 110 мл воды, указанные ингредиенты смешивают в смесителе, до получения гранул. Далее гранулы подвергают термической обработке в сушильном шкафу при 100°C и затем активации углекислым газом при температуре 950°C в течение часа. Размер полученных гранул составляет 1,5-4 мм.

Пример 2.

Массу кремний-углеродного композита изготавливают следующим образом: взвешивают 320 г десилицированной карбонизированной рисовой шелухи с содержанием кремния до 10 мас.%, 60 г карбоксиметилцеллюлозы, 18 г сахарозы и 110 мл воды, указанные ингредиенты смешивают в смесителе, до получения гранул. В дальнейшем гранулы сушат при 100°C и затем подвергают активации углекислым газом при температуре 950°C в течение часа. Размер полученных гранул составляет 0,5-2,5 мм.

Пример 3.

Изготавливают исходный раствор "маточного молока" из следующих компонентов: 60 г карбоксиметилцеллюлозы, 36 г сахарозы и 110 мл воды. Раствор заливают в смеситель и добавляют 320 г десилицированной карбонизированной рисовой шелухи с содержанием кремния до 10 мас.%, порциями по 5 г. Полученные гранулы сушат при 100°C и затем подвергают активации углекислым газом при температуре 950°C в течение часа. Размер полученных гранул составляет 0,5-2,5 мм.

Пример 4.

Изготавливают исходный раствор "маточного молока" из следующих компонентов: 60 г карбоксиметилцеллюлозы, 27 г сахарозы и 120 мл воды. Раствор заливают в смеситель и добавляют 320 г десилицированной карбонизированной рисовой шелухи с содержанием кремния до 10 мас.%, порциями по 5 г. Полученные гранулы сушат при 100°C и затем подвергают активации углекислым газом при температуре 950°C в течение часа. Размер полученных гранул составляет 0,3-1,5 мм.

Пример 5.

Измерение адсорбционной активности полученных гранул кремний-углеродного композита проводилось по следующей методике: адсорбционная активность по метиленовому голубому - ГОСТ 4453-74. Для определения адсорбционной активности использовали маркер-краситель метиленовый голубой, молекулярный среднелегкий токсикант. Методика заключается в измерении оптической плотности осветленного раствора метиленового голубого после контакта его с определенной навеской сырья. Полученные гранулы кремний-углеродного композита обладают высокой адсорбционной способностью

от 235 мг/г (для гранул, полученных по примерам 1,2) до 260 мг/г (для гранул, полученных по примерам 3, 4).

#### Пример 6.

Влияние на массу тела. Оценка динамики массы тела крыс представляет собой объективный показатель, часто используемый для интегральной характеристики общетоксического действия веществ. Крыс взвешивали перед началом эксперимента, согласно схеме эксперимента (табл. 1). Взвешивание осуществляли утром до кормления.

Таблица 1. Лабораторные животные и условия их содержания

|                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Вид - крысы                                                                                                                                               |
| Категория – конвенциональные животные                                                                                                                     |
| Порода – не инбредные, белые                                                                                                                              |
| Пол – самцы и самки                                                                                                                                       |
| Возраст – 2 – 3 месяца                                                                                                                                    |
| Масса тела крысы – 200, 0 $\pm$ 10% г                                                                                                                     |
| Общее количество – 40 особей                                                                                                                              |
| Период акклиматизации – 14 дней до начала эксперимента                                                                                                    |
| Индивидуальная идентификация – маркировка шерсти маркерами четырех цветов (самцы – черный, зеленый; самки – красный, синий)                               |
| Метод распределения по группам - случайная выборка из животных одного веса и пола; Количество животных в клетке – по 3-6 особей (самки и самцы отдельно). |
| Кормовой рацион - стандартные брикеты                                                                                                                     |
| Материал клетки – безопасный пластик; Температура воздуха – 21 -24°C                                                                                      |
| Способ гуманного умерщвления животных после проведения исследований: декапитация                                                                          |

В табл. 2 представлена динамика массы тела крыс после введения кремний-углеродного композита, полученного по примеру 3, а также в контрольной группе.

Таблица 2. Изменения массы тела животных

|                             | исход | 7 суток | 15<br>суток | 30<br>суток | 60<br>суток | 90<br>суток | 120<br>суток |
|-----------------------------|-------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Кремний-углеродный композит | 227 г | 230 г   | 236 г       | 250 г       | 218 г       | 260 г       | 278 г        |
| Контроль                    | 220 г | 235 г   | 250 г       | 275 г       | 280 г       | 292 г       | 313 г        |

Как видно из табл. 2, в течение 15 дней группа животных с введением кремний-углеродного композита меньше набирала вес, чем контрольная. Затем подопытные животные теряли примерно по 15% массы тела по сравнению с предыдущими сроками наблюдения. После 30 дней применения кремний-углеродного композита, масса тела у подопытных животных уже была ниже на 9%, чем у контрольных. К 60 дню наблюдения в группе кремний-углеродного композита разница в массе тела, по сравнению с контрольными составляла 22%. После прекращения введения препарата (90-е и 120-е сутки наблюдения) масса тела у подопытных животных постепенно восстанавливалась, но была несколько ниже, чем у контрольных животных.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Кремний-углеродный композит медико-биологического назначения, получаемый грануляцией карбонизированной рисовой шелухи с содержанием кремния до 10 мас.% в растворе карбоксиметилцеллюлозы и сахарозы при следующем соотношении компонентов: 60-61 мас.% карбонизированной рисовой шелухи с содержанием кремния до 10 мас.%, 11-12 мас.% карбоксиметилцеллюлозы, 5-7 мас.% сахарозы, 20-23 мас.% дистиллированной воды.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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