



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007127937/04, 20.07.2007

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2009 Бюл. № 3

Адрес для переписки:

426000, г.Ижевск, ул. Партизанская, 42,
кв.92, Г.Н. Коныгину

(71) Заявитель(и):

Коньгин Григорий Николаевич (RU),
Стрелков Николай Сергеевич (RU),
Рыбин Дмитрий Станиславович (RU)

(72) Автор(ы):

Коньгин Григорий Николаевич (RU),
Стрелков Николай Сергеевич (RU),
Рыбин Дмитрий Станиславович (RU),
Поздеев Виктор Владимирович (RU),
Елсуков Евгений Петрович (RU),
Шарафутдинова Диляра Рашидовна (RU),
Ефремов Юрий Яковлевич (RU),
Петухов Владимир Юрьевич (RU),
Гумаров Габдрауф Габдрашитович (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕХАНОАКТИВИРОВАННЫХ АМОРФНОЙ И АМОРФНО-КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИЙ КАЛЬЦИЕВОЙ СОЛИ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Формула изобретения

1. Способ получения механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты, отличающийся тем, что кристаллическую кальциевую соль глюконовой кислоты обрабатывают в измельчительных активаторных устройствах в течение времени, необходимого для подвода удельной энергии не менее 10,5 кДж/г.

2. Способ получения механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты по п.1, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная кальциевая соль характеризуется однородным диффузным гало в их порошковых рентгеновских дифрактограммах.

3. Способ получения механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты по п.1, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная кальциевая соль характеризуется смещением линий центра тяжести области поглощения $3000-3600\text{ см}^{-1}$ в область больших волновых чисел на величину не более 200 см^{-1} , наличием полосы поглощения с частотами 3308 ± 20 , 2933 ± 10 , 1602 ± 10 , 1420 ± 10 с плечом 1260 ± 40 , 1085 ± 10 , 1044 ± 10 , 877 ± 10 , 682 ± 10 , $577\pm 10\text{ см}^{-1}$ и дополнительной полосы поглощения с частотой $947\pm 10\text{ см}^{-1}$ в ИК-спектре.

4. Способ получения механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты по п.1, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная кальциевая соль характеризуется уменьшением эндотермических пиков в области температур $125-165^\circ\text{C}$ и увеличением пика в области температур $30-100^\circ\text{C}$ при дифференциальном термическом анализе.

5. Способ получения механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты по п.1, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная кальциевая соль

характеризуется наличием интенсивной одиночной линии с фактором Ланде от 2.000 до 2.006 и шириной от 8 до 9 Э в спектре электронного парамагнитного резонанса.

6. Способ получения механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты по п.1, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная кальциевая соль характеризуется появлением неразрешенной широкой линии тонкой структуры в областях 60-90 ppm и 170-190 ppm в ^{13}C ЯМР-спектрах.

7. Способ получения механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты по п.1, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная кальциевая соль характеризуется смещением резонансных линий их водных растворов в области 62,8-179,2 ppm на величину не более 0,1 ppm в ^{13}C ЯМР-спектрах.

8. Способ получения механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты по п.1, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная кальциевая соль характеризуется смещением резонансных линий их водных растворов в области 1,2-4,95 ppm на величину не более 0,02 ppm в ^1H ЯМР-спектрах.

9. Способ получения механоактивированной аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты по п.1, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная кальциевая соль характеризуется возрастанием интенсивностей пиков 160 m/z масс-спектров не менее чем в 2,5 раза и пиков 780-1000 m/z экстрактов их растворов в этаноле не менее, чем в три раза в масс-спектроскопическом анализе.

10. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты отличающийся тем, что кристаллическую кальциевую соль глюконовой кислоты обрабатывают в измельчительных активаторных устройствах с энергонапряженностью в течение времени, необходимого для подвода удельной энергии не более 10,4 кДж/г.

11. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты по п.10, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая кальциевая соль характеризуется одновременным наличием диффузного гало и структурных кристаллических рефлексов в их порошковых рентгеновских дифрактограммах.

12. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты по п.10, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая кальциевая соль характеризуется смещением центра тяжести области поглощения $3000-3600\text{ см}^{-1}$ в область больших волновых чисел на величину не более 200 см^{-1} , наличием полосы поглощения с частотами 3480 ± 10 , 3241 ± 30 , 2933 ± 10 , 2912 ± 10 , 1597 ± 10 , 1392 ± 20 , 1306 ± 10 , 1296 ± 10 , 1085 ± 10 , 1044 ± 10 , 973 ± 10 , 908 ± 10 , 881 ± 10 , 699 ± 10 , $565\pm 10\text{ см}^{-1}$ и дополнительной полосы поглощения с частотой $947\pm 10\text{ см}^{-1}$ в ИК-спектре.

13. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты по п.10, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая кальциевая соль характеризуется появлением слаборазрешенных широких линий тонкой структуры в областях 60-90 ppm и 170-190 ppm в ^{13}C ЯМР-спектрах.

14. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты по п.10, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая кальциевая соль характеризуется смещением резонансных линий их водных растворов в области 62,8-179,2 ppm на величину не более 0,09 ppm в ^{13}C ЯМР-спектрах.

15. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты по п.10, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая кальциевая соль характеризуется и смещением резонансных линий их водных растворов в области 1,2-4,95 ppm на величину не более 0,015 ppm в ^1H ЯМР-спектрах.

16. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты по п.10, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая кальциевая соль характеризуется возрастанием интенсивностей пиков 160 m/z их масс-спектров не более чем в 2,5 раза и пиков 780-1000 m/z экстрактов их

растворов в этаноле не более чем в три раза в масс-спектроскопическом анализе.

17. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты по п.10, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая кальциевая соль характеризуется наличием интенсивной одиночной линии с фактором Ланде от 2.000 до 2.006 и шириной от 8 до 9 Э в спектре электронного парамагнитного резонанса.

18. Соединение аморфной кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, отличающееся тем, что соль по п.1 и эксципиенты смешивают при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

механоактивированная аморфная кальциевая соль глюконовой кислоты	94±97
тальк	2÷1
крахмал	2÷1
стеарат кальция	2÷1.

19. Соединение аморфно-кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, отличающееся тем, что соль по п.10 и эксципиенты смешивают при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

механоактивированная аморфно-кристаллическая кальциевая соль глюконовой кислоты	94±97
тальк	2÷1
крахмал	2÷1
стеарат кальция	2÷1.

20. Способ получения механоактивированной аморфной композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

кристаллическая кальциевая соль глюконовой кислоты	94±97
тальк	2÷1
крахмал	2÷1
стеарат кальция	2÷1

отличающийся тем, что соединение кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты с эксципиентами обрабатывается в измельчительных активаторных устройствах в течение времени, необходимого для подвода удельной энергии не менее 10,5 кДж/г.

21. Способ получения механоактивированной аморфной композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.20, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная композиция кальциевой соли характеризуется однородным диффузным гало в их порошковых рентгеновских дифрактограммах.

22. Способ получения механоактивированной аморфной композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.20, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная композиция кальциевой соли характеризуется смещением линий центра тяжести области поглощения 3000-3600 см⁻¹ в область больших волновых чисел на величину не более 200 см⁻¹, наличием полосы поглощения с частотами 3308±20, 2933±10, 1602±10, 1420±10 с плечом 1260±40, 1085±10, 1044±10, 877±10, 682±10, 577±10 см⁻¹ и дополнительной полосы поглощения с частотой 947±10 см⁻¹ в ИК-спектре.

23. Способ получения механоактивированной аморфной композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.20, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная композиция кальциевой соли характеризуется уменьшением эндотермических пиков в области температур 125-165°C и увеличением пика в области температур 30-100°C при дифференциальном термическом анализе.

24. Способ получения механоактивированной аморфной композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.20, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная композиция кальциевой соли характеризуется наличием интенсивной одиночной линии с фактором Ланде от 2.000 до

2.006 и шириной от 8 до 9 Э в спектре электронного парамагнитного резонанса.

25. Способ получения механоактивированной аморфной композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.20, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная композиция кальциевой соли характеризуется появлением неразрешенной широкой линии тонкой структуры в областях 60-90 ppm и 170-190 ppm в ^{13}C ЯМР-спектрах.

26. Способ получения механоактивированной аморфной композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.20, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная композиция кальциевой соли характеризуется смещением резонансных линий их водных растворов в области 62,8-179,2 ppm на величину не более 0,1 ppm в ^{13}C ЯМР-спектрах.

27. Способ получения механоактивированной аморфной композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.20, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная композиция кальциевой соли характеризуется смещением резонансных линий их водных растворов в области 1,2-4,95 ppm на величину не более 0,02 ppm в ^1H ЯМР-спектрах.

28. Способ получения механоактивированной аморфной композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.20, отличающийся тем, что механоактивированная аморфная композиция кальциевой соли характеризуется возрастанием интенсивностей пиков 160 m/z масс-спектров не менее чем в 2,5 раза и пиков 780-1000 m/z экстрактов их растворов в этаноле не менее чем в три раза в масс-спектроскопическом анализе.

29. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами при следующем соотношении ингредиентов, мас. %:

кристаллическая кальциевая соль глюконовой кислоты	94±97
тальк	2±1
крахмал	2±1
стеарат кальция	2±1

отличающийся тем, что соединение кристаллической кальциевой соли глюконовой кислоты с эксципиентами обрабатывается в измельчительных активаторных устройствах в течение времени, необходимого для подвода удельной энергии не более 10,4 кДж/г.

30. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.29, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая композиция кальциевой соли с фармацевтически приемлемыми эксципиентами характеризуется одновременным наличием диффузного гало и структурных кристаллических рефлексов в их порошковых рентгеновских дифрактограммах.

31. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.29, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая композиция кальциевой соли с фармацевтически приемлемыми эксципиентами характеризуется смещением центра тяжести области поглощения 3000-3600 cm^{-1} в область больших волновых чисел на величину не более 200 cm^{-1} , наличием полосы поглощения с частотами 3480±10, 3241±30, 2933±10, 2912±10, 1597±10, 1392±20, 1306±10, 1296±10, 1085±10, 1044±10, 973±10, 908±10, 88±10, 699±10, 565±10 cm^{-1} и дополнительной полосы поглощения с частотой 947±10 cm^{-1} в ИК-спектре.

32. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.29, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая композиция кальциевой соли с фармацевтически приемлемыми эксципиентами характеризуется появлением слаборазрешенных широких линий тонкой структуры в областях 60-90 ppm и 170-190 ppm в ^{13}C ЯМР-спектрах.

33. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической композиции

кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.29, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая композиция кальциевой соли с фармацевтически приемлемыми эксципиентами характеризуется смещением резонансных линий их водных растворов в области 62,8-179,2 ppm на величину не более 0,09 ppm в ^{13}C ЯМР-спектрах.

34. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.29, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая композиция кальциевой соли с фармацевтически приемлемыми эксципиентами характеризуется и смещением резонансных линий их водных растворов в области 1,2-4,95 ppm на величину не более 0,015 ppm в ^1H ЯМР-спектрах.

35. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.29, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая композиция кальциевой соли с фармацевтически приемлемыми эксципиентами характеризуется возрастанием интенсивностей пиков 160 m/z их масс-спектров не более чем в 2,5 раза и пиков 780-1000 m/z экстрактов их растворов в этаноле не более чем в три раза в масс-спектроскопическом анализе.

36. Способ получения механоактивированной аморфно-кристаллической композиции кальциевой соли глюконовой кислоты с фармацевтически приемлемыми эксципиентами по п.29, отличающийся тем, что механоактивированная аморфно-кристаллическая композиция кальциевой соли с фармацевтически приемлемыми эксципиентами характеризуется наличием интенсивной одиночной линии с фактором Ланде от 2.000 до 2.006 и шириной от 8 до 9 Э в спектре электронного парамагнитного резонанса.

37. Фармацевтический препарат для лечения широкого спектра заболеваний, обусловленных дефицитом кальция в организме, содержащий терапевтически эффективное количество активного вещества.

38. Фармацевтический препарат по п.37, отличающийся тем, что в качестве активного вещества используют соль по пп.1 и 10.

39. Фармацевтический препарат по п.37, отличающийся тем, что в качестве активного вещества используют соединение по пп.18 и 19.

40. Фармацевтический препарат по п.37, отличающийся тем, что в качестве активного вещества используют композицию по пп.20 и 29.

41. Фармацевтический препарат по любому из пп.37-40 в форме порошка, и/или таблетки, и/или капсулы, и/или раствора, и/или геля.

42. Способ лечения заболеваний, связанных с нарушением обмена кальция в организме, отличающийся тем, что фармацевтический препарат по п.41 применяют перорально 1-6 раз в день дозами 0,2-6 г, курсами не менее 1 месяца.