



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/196 (2021.02); A61K 31/60 (2021.02); A61P 29/00 (2021.02); A61P 1/00 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2020132439, 29.09.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.09.2020

Дата регистрации:
22.07.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.09.2020

(45) Опубликовано: 22.07.2021 Бюл. № 21

Адрес для переписки:

450008, г.Уфа, Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Шикова Юлия Витальевна (RU),
Федотова Анастасия Анатольевна (RU),
Петрова Виктория Витальевна (RU),
Бикбулатов Владимир Хамитович (RU),
Халиков Рустам Ахтямьянович (RU),
Елова Елена Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

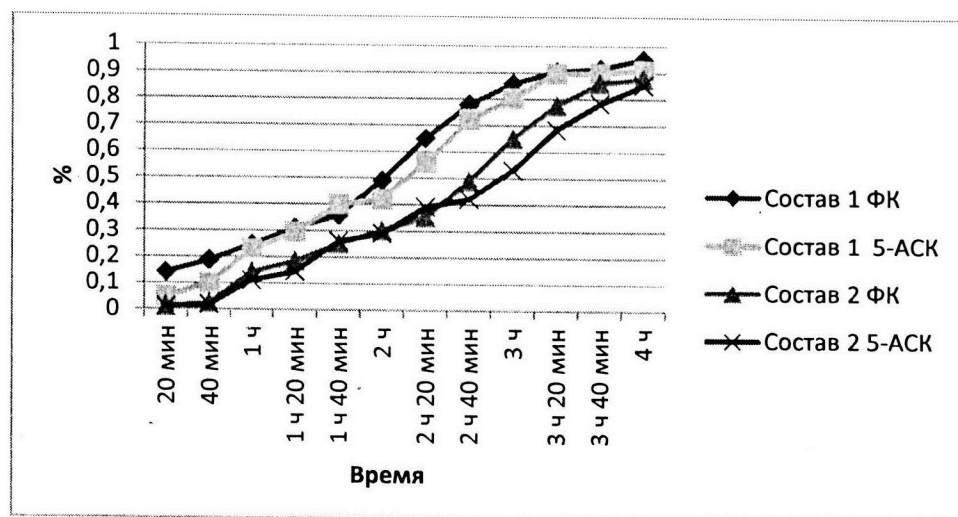
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2561040 C2, 20.08.2015. RU
2181043 C2, 10.04.2002. RU 2012106898 A,
10.10.2013. CN 101791298 A, 04.08.2010.

(54) СРЕДСТВО С ГРАНУЛАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВУЮ КИСЛОТУ И
ФОЛIEВУЮ КИСЛОТУ, С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к средству для ректального применения с контролируемым высвобождением действующих веществ для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника. Средство выполнено в виде суспензии, содержащей 5-аминосалициловую кислоту в качестве действующего вещества и вспомогательные вещества, отличающееся тем, что в качестве действующего вещества дополнительно содержит фолиевую кислоту, при этом действующие вещества заключены в гранулы, в качестве основы гранул с 5-аминосалициловой кислотой содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, в качестве основы гранул с фолиевой кислотой - крахмал и глюкозу, в качестве связующего компонента для гранул - натрия гликолят крахмал, в качестве

пленкообразователя (кишечнорастворимого покрытия) - ацетилфталилцеллюлозу, в качестве основы суспензии - метилцеллюлозу и воду при следующем соотношении компонентов, г на суспензию массой 30,0 г: 5-аминосалициловая кислота 2,0; фолиевая кислота 0,001; гидроксипропилметилцеллюлоза 2,0; крахмал 3,0; глюкоза 1,0; натрия гликолят крахмал 0,04; ацетилфталилцеллюлоза 0,1; метилцеллюлоза 0,66; вода очищенная до 30,0. Предлагаемое средство обладает высокой биодоступностью, удобностью дозирования и применения. Предлагаемая суспензия обеспечивает контролируемое высвобождение действующих веществ и удобна в применении больным самостоятельно. 1 ил., 1 табл., 4 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/196 (2021.02); A61K 31/60 (2021.02); A61P 29/00 (2021.02); A61P 1/00 (2021.02)(21)(22) Application: **2020132439, 29.09.2020**(24) Effective date for property rights:
29.09.2020Registration date:
22.07.2021

Priority:

(22) Date of filing: **29.09.2020**(45) Date of publication: **22.07.2021** Bull. № 21Mail address:
**450008, g. Ufa, Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Shikova Yuliya Vitalevna (RU),
Fedotova Anastasiya Anatolevna (RU),
Petrova Viktoriya Vitalevna (RU),
Bikbulatov Vladimir Khamitovich (RU),
Khalikov Rustam Akhtyamyanyanovich (RU),
Elova Elena Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) PRODUCT WITH GRANULES CONTAINING 5-AMINOSALICYLIC ACID AND FOLIC ACID WITH CONTROLLED RELEASE

(57) Abstract:

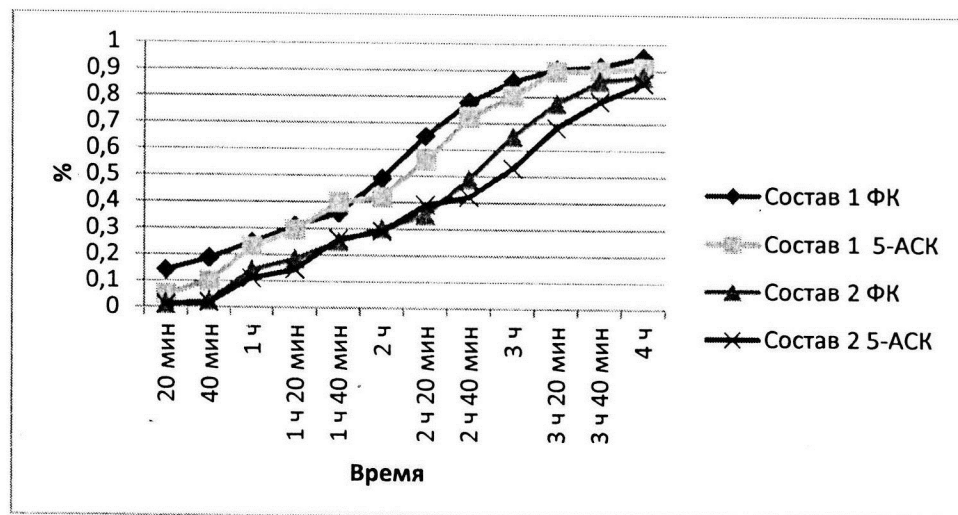
FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a means for rectal use with a controlled release of active substances for the treatment of chronic inflammatory bowel diseases. The product is made in the form of a suspension containing 5-aminosalicylic acid as the active substance and excipients, characterized in that it additionally contains folic acid as the active substance, while the active substances are enclosed in granules, as the basis of granules with 5-aminosalicylic acid contains hydroxypropylmethylcellulose, as the basis of granules with folic acid: starch and glucose, as the binding component for granules: sodium glycolate starch, as the film-forming agent (intestinal-soluble coating),

acetylphthalylcellulose, as the basis of the suspension, methylcellulose and water at the following ratio of components, g per suspension weighing 30.0 g: 5-aminosalicylic acid 2.0; folic acid 0.001; hydroxypropylmethylcellulose 2.0; starch 3.0; glucose 1.0; sodium glycolate starch 0.04; acetylphthalylcellulose 0.1; methylcellulose 0.66; purified water to 30.0.

EFFECT: proposed product has a high bioavailability, ease of dosing and application. The proposed suspension provides a controlled release of active substances and is convenient for patients to use independently.

1 cl, 1 dwg, 1 tbl, 4 ex



Предлагаемое изобретение относится к медицине, в частности к фармации, и может быть использовано для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона (БК), неспецифического язвенного колита (НЯК)).

В структуре болезней желудочно-кишечного тракта по тяжести течения, частоте осложнений, летальности и инвалидизации воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) занимает одно из ведущих мест [Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. Фарматека. 2009. №13. С. 38-44]. Современное патогенетическое лечение ВЗК включает: производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероиды, антибактериальные препараты, иммунодепрессанты, антицитокиновую терапию [Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. - Тверь: 2002 - С. 127]. 5-АСК (месалазин) является стандартной базовой терапией, принятой во всем мире для индукции и поддержания ремиссии легких и среднетяжелых форм ВЗК. Согласно Европейскому Консенсусу по диагностике и лечению болезни Крона дополнительно может использоваться будесонид (топический глюкокортикостероид). В России большая часть населения с легкой и среднетяжелой формой заболевания получает в качестве стандартной терапии месалазин. В связи с недостаточной эффективностью только у 60-70% пациентов с БК удается достичь ремиссии. Недостаточная эффективность в индукции и поддержании ремиссии заболевания дает повод для поиска новых средств лечения.

Наиболее близким аналогом изобретения является суспензия ректальная «Салофальк», содержащий в качестве действующего вещества месалазин, прочие ингредиенты - камедь ксантановая, карбомер (карбопол 974), динатрия эдетата дигидрат, натрия бензоат, калия дисульфит, калия ацетат, вода очищенная [Справочник «РЛС+» https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2849.htm, 2020 г.]. Суспензия «Салофальк» (2 г/30 мл) применяется по 2 г 2 раза в день (или 4 г 1 раз в день).

Следует особо отметить, что применение производных 5-аминосалициловой кислоты снижает абсорбцию фолатов и может привести к дефициту фолиевой кислоты [Лекарственные средства в практике врача / В.Ю. Мартов, А.Н. Окорочков. - М: Мед. лит., 2016. - С. 468].

Задачей изобретения является создание нового лекарственного средства в форме суспензии с 5-АСК и ФК с контролируемым высвобождением активных веществ, удобного в применении.

Технический результат изобретения заключается в получении средства в форме суспензии с гранулами, содержащими 5-АСК и ФК, обеспечивающего последовательное высвобождение сначала ФК, затем 5-АСК.

Предлагаемое средство для ректального применения выполнено в виде суспензии, содержащей действующие вещества 5-АСК и ФК в гранулах. В качестве основы гранул с 5-аминосалициловой кислотой средство содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, в качестве основы гранул с фолиевой кислотой - крахмал и глюкозу, в качестве связующего компонента для гранул - натрия гликолят крахмал, в качестве пленкообразователя (кишечнорастворимого покрытия) - ацетилфталилцеллюлозу, в качестве основы суспензии - метилцеллюлозу и воду при следующем соотношении компонентов, г на суспензию массой 30,0 г:

5-аминосалициловая кислота	2,0
Фолиевая кислота	0,001
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,0
Крахмал	3,0
Глюкоза	1,0

Натрия гликолят крахмал	0,04
Ацетилфталилцеллюлоза	0,1
Метилцеллюлоза	0,66
Вода очищенная до	30,0

Средство в указанных концентрациях обеспечивает легкое введение суспензии и достаточную вязкость для ее продолжительного контакта со слизистой.

Изобретение иллюстрируется фигурой, на которой представлено высвобождение через полупроницаемую мембрану 5АСК и ФК из суспензии по примерам 1 и 4.

Все компоненты, входящие в состав суспензии, разрешены для медицинского применения.

5-аминосалициловая кислота (ТУ 6-09-07-691-76) (Месалазин) - противовоспалительное средство. Применяется для лечения НЯК и БК любой локализации, хронического язвенного воспаления прямой кишки (язвенного проктита). Белые кристаллы без запаха и вкуса, трудно растворимы в воде и в органических растворителях, хорошо растворимы в спирте.

Фолиевая кислота (ФС-000337-120819) - желтый или желтовато-оранжевый кристаллический порошок. Практически не растворим в воде и спирте, легко растворим в щелочах. Гигроскопичен. Разлагается на свету

Крахмал картофельный (ГОСТ 7699) - бесцветное кристаллическое вещество, не растворимое в холодной воде. В горячей воде крахмал набухает, образуя клейстер, а некоторая его часть растворяется. При быстром нагревании крахмала происходит гидролиз некоторых гликозидных связей с образованием более мелких фрагментов - декстринов, которые лучше, чем крахмал, растворяются в воде. Крахмал состоит из 2 фракций - амилозы и амилопектина. Молекула амилозы представляет собой длинную частицу, состоящую из гликозидных остатков (до 700). Амилопектин имеет более сложное строение и состоит из разветвленных молекул, содержащих до 2000 остатков D-глюкопиранозы. Крахмал используют в твердых лекарственных формах, в том числе пилюлях (в смеси с глюкозой и сахаром), мазях.

Глюкоза (ГОСТ 975) - наиболее распространенный моносахарид из группы гексоз, представляет собой белые кристаллы, сладкие на вкус, растворимые в воде. Молекулы существуют в цепной и циклической формах. Содержится во всех зеленых растениях, много ее в виноградном соке, сладких плодах, пчелином меде; входит в состав ди- и полисахаридов. Получают гидролизом крахмала и целлюлозы. Применяется для получения этилового спирта, глюконата кальция, аскорбиновой кислоты; в пищевой промышленности; в медицине, в фармации (особенно широко используется в технологии ЛФ как корригент вкуса.).

Ацетилфталилцеллюлоза (АФЦ) (ФС 42-1945-82) представляет собой смешанный эфир целлюлозы, уксусной и фталевой кислот. По внешнему виду АФЦ - это порошок белого цвета, допускается сероватый оттенок. АФЦ растворима в ацетоне, смесях 95% спирта с ацетоном (1:9), 95% спирте с хлороформом (1:1), в диметилформамиде, в водных растворах щелочей, рН которых превышает 7,0, практически нерастворима в воде, эфире, 95% спирте. АФЦ нетоксична.

Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГОПМЦ) представляет собой белый или слегка желтоватый порошок, и без запаха, безвкусно, нетоксический. Этот продукт может быть растворен в холодной воде, формирует прозрачный вязкий раствор. Водный раствор этого продукта представляет собой поверхностно-активное вещество, которое способствует эмульгированию и защите относительной стабильности. Стабильность РН: Вязкость водного раствора в рамках диапазона РН 3.0-11.0 относительно стабильны.

Имеет утолщение, адгезию, дисперсию, эмульсию, фильм, подвеску, гель, удерживать влагу и другие характеристики защитных коллоидов.

Метилцеллюлоза (МЦ) (ГОСТ 33310-2015) Эфир целлюлозы и метанола, белый аморфный порошок. Метилцеллюлоза применяется в качестве клеящего вещества, загустителя, гелеобразователя, эмульгатора и пенообразователя.

Натрия гликолят крахмал (EP 4 или USP 27) представляет собой белый или почти белый, сыпучий очень гигроскопичный порошок. Натрия крахмала гликолят широко используется в производстве фармацевтических препаратов в качестве дезинтегранта в составе капсул и таблеток. Гликолят натрия образует бесцветные кристаллы.

Растворяется в воде, не растворяется в этаноле.

Средство с гранулами, содержащими 5-аминосалициловую кислоту и фолиевую кислоту, готовят следующим образом.

Приготовление микрогранул осуществлялось в 6 стадий: 1) измельчения веществ в тонкий порошок, смешивание; 2) увлажнение порошка раствором связывающих веществ; 3) протираание полученной массы через сито с размером пор от 0,5 до 1 мм; 4) высушивание гранулята; 5) нанесения кишечнорастворимой оболочки; 6) введение микрогранул в качестве дисперсной фазы в состав дисперсионной среды.

Рассчитанное количество 5-АСК измельчали в ступке и добавляли наполнитель, увлажняли 1% раствором натрия гликолят крахмала. Увлажненную смесь протирали через сито с диаметром отверстий от 0,5 мм до 1 мм, после чего высушили на воздухе. Наносили кишечнорастворимую оболочку, микрогранулы высушивали в течение 120 минут при температуре 60°C.

Рассчитанное количество фолиевой кислоты измельчали в ступке и добавляли наполнитель, увлажняли 1% раствором натрия гликолят крахмала. Увлажненную смесь протирали через сито с диаметром отверстий от 0,5 мм до 1 мм, после чего высушили на воздухе. Наносили кишечнорастворимую оболочку, микрогранулы высушивали в течение 120 минут при температуре 60°C.

Рассчитанное количество микрогранул с 5-АСК и с фолиевой кислотой водили в состав дисперсионной среды.

Для экспериментальной проверки заявляемого средства были приготовлены по 3 суспензии с гранулами, содержащими различные вспомогательные компоненты.

Пример 1. На суспензию массой 30,0 г: 5-АСК - 2,0, ФК - 0,001, ГОПМЦ - 2,0, крахмал - 3,0, глюкоза - 1,0, натрия гликолят крахмал - 0,04, АФЦ - 0,1, метилцеллюлоза - 0,66, воды до 30,0.

Изготавливают суспензию согласно технологии, описанной выше.

Качество суспензии оценивают по внешнему виду гранул, однородности суспензии, распадаемости гранул. Суспензия однородная, с гранулами округлой формы. Распадаемость гранул без оболочки: с ФК - 0,6 мин, с 5 АСК - 13,8 мин; с кишечнорастворимой оболочкой: с ФК - 11,3 мин, с 5 АСК - 28,5 мин.

Пример 2. На суспензию массой 30,0 г: 5-АСК - 2,0, ФК - 0,001, крахмал - 4,0, желатин - 2,0, натрия гликолят крахмал - 0,04, АФЦ - 0,1, метилцеллюлоза - 0,66, воды до 30,0.

Наполнителем для гранул с 5 АСК выступает крахмал (2,0 г), для ФК - смесь желатин\крахмал 1:1 (по 2, г). Изготавливают суспензию согласно технологии, описанной выше.

Качество суспензии оценивают по внешнему виду гранул, однородности суспензии, распадаемости гранул. Суспензия однородная, с гранулами округлой формы. Распадаемость гранул без оболочки: с ФК - 13,0 мин, с 5 АСК - 11,6 мин; с кишечнорастворимой оболочкой: с ФК - 28,2 мин, с 5 АСК - 17,3 мин.

Пример 3. На суспензию массой 30,0 г: 5-АСК - 2,0, ФК - 0,001, крахмал - 4,0, микрокристаллическая целлюлоза - 2,0, натрия гликолят крахмал - 0,04, АФЦ - 0,1, метилцеллюлоза - 0,7, воды до 30,0.

Наполнителем для гранул с 5 АСК выступает крахмал (2,0 г), для ФК - смесь микрокристаллическая целлюлоза\крахмал 1:1 (по 2, г). В качестве связующего компонента для изготовления гранул используется МЦ (0,04). Изготавливают суспензию согласно технологии, описанной выше.

Качество суспензии оценивают по внешнему виду гранул, однородности суспензии, распадаемости гранул. Суспензия однородная, с гранулами округлой формы. Распадаемость гранул без оболочки: с ФК - 12,3 мин, с 5 АСК - 10,6 мин; с кишечнорастворимой оболочкой: с ФК - 31,2 мин, с 5 АСК - 19,0 мин.

Пример 4. На суспензию массой 30,0 г: 5-АСК - 2,0, ФК - 0,001, крахмал - 4,0, глюкоза - 2,0, натрия гликолят крахмал - 0,04, АФЦ - 0,1, метилцеллюлоза - 0,66, воды до 30,0.

Наполнителем для гранул с 5 АСК выступает крахмал (2,0 г), для ФК - смесь глюкоза\крахмал 1:1 (по 2, г). Изготавливают суспензию согласно технологии, описанной выше.

Качество суспензии оценивают по внешнему виду гранул, однородности суспензии, распадаемости гранул. Суспензия однородная, с гранулами округлой формы. Распадаемость гранул без оболочки: с ФК - 0,8 мин, с 5 АСК - 11,6 мин; с кишечнорастворимой оболочкой: с ФК - 25,2 мин, с 5 АСК - 47,5 мин.

Исследуемые составы однородны, с округлыми гранулами. Гранулы с 5АСК распадаются раньше гранул с ФК в составах 2 и 3, что не соответствует задаче исследования. Составы 1 и 4 исследованы по показателю распадаемости гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой в составе суспензии. Результаты представлены в таблице.

Из таблицы видно, что оба состава обеспечивают более раннее высвобождение ФК относительно 5 АСК. При этом, гранулы состава 1 растворяются раньше, что способствует более раннему началу всасывания действующих веществ и предотвращению потери веществ путем эвакуации из кишечника. В составе 4 гранулы с 5 АСК распадаются за 63,3 мин, что не соответствует требованиям ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы» (время распадаемости гранул с кишечнорастворимой оболочкой не должно превышать 1 ч).

Из приведенных примеров оптимальным с точки зрения заданных параметров высвобождения является состав 1.

Предлагаемое средство просто в изготовлении, удобно в применении (удобство дозирования, введения), обладает контролируемым высвобождением действующих веществ из состава суспензии (обеспечивает высвобождение сначала ФК, абсорбцию которой может снижать месалазин, а затем высвобождение 5-АСК).

Таблица

Распадаемость гранул в составе суспензии с 5-аминосалициловой кислотой и фолиевой кислотой

№ примера	Распадаемость гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (ГФ XIV, Гранулы ОФС.1.4.1.0004.18), мин	
	Гранулы с ФК	Гранулы с 5АСК
1	21,2	31,5
4	38,2	63,3

(57) Формула изобретения

Средство для ректального применения с контролируемым высвобождением действующих веществ для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника, выполненное в виде суспензии, содержащее 5-аминосалициловую кислоту в качестве действующего вещества и вспомогательные вещества, отличающееся тем, что в качестве действующего вещества дополнительно содержит фолиевую кислоту, при этом действующие вещества заключены в гранулы, в качестве основы гранул с 5-аминосалициловой кислотой содержит гидроксипропилметилцеллюлозу, в качестве основы гранул с фолиевой кислотой - крахмал и глюкозу, в качестве связующего компонента для гранул - натрия гликолят крахмал, в качестве пленкообразователя (кишечнорастворимого покрытия) - ацетилфталилцеллюлозу, в качестве основы суспензии - метилцеллюлозу и воду при следующем соотношении компонентов, г на суспензию массой 30,0 г:

15	5-аминосалициловая кислота	2,0
	Фолиевая кислота	0,001
	Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,0
	Крахмал	3,0
	Глюкоза	1,0
20	Натрия гликолят крахмал	0,04
	Ацетилфталилцеллюлоза	0,1
	Метилцеллюлоза	0,66
	Вода очищенная до	30,0

25

30

35

40

45

