

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038832**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.10.26

(21) Номер заявки
201992419

(22) Дата подачи заявки
2018.05.10

(51) Int. Cl. *A61K 9/02* (2006.01)
A61K 9/46 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ СИСТЕМЫ ВЫДЕЛЕНИЯ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ РАСТИТЕЛЬНЫХ СОКОВ

(31) 102017000054380

(32) 2017.05.19

(33) IT

(43) 2020.03.31

(86) PCT/IB2018/053255

(87) WO 2018/211372 2018.11.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АБОКА С.П.А. СОСИЕТА'
АГРИКОЛА (IT)**

(56) GB-A-917456

TORU HAKATA: "EFFECTS OF BASES AND ADDITIVES ON RELEASE OF CARBON DIOXIDE FROM EFFERVESCENT SUPPOSITORIES", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 41, no. 2, 1 February 1993 (1993-02-01), pages 351-356, XP000354420, ISSN: 0009-2363 page 351 EP-A1-1043023

(72) Изобретатель:
**Меркати Валентино, Рамполди Лука,
Пелучини Кэролайн (IT)**

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О. (RU)**

(57) Изобретение относится к композициям для выделения углекислого газа после ректального введения, содержащим кислые растительные соки, нанесенные на камедь, и, по меньшей мере, соль угольной кислоты. Такие композиции оказались особенно эффективными в отношении стимулирования опорожнения, в частности показали оптимальную кинетику выделения углекислого газа.

B1

038832

038832

B1

Описание изобретения

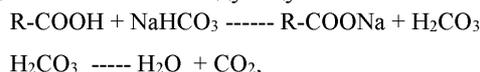
Настоящая заявка относится к композициям для выделения углекислого газа после ректального введения, содержащим кислые растительные соки, нанесенные на камедь, и по меньшей мере соль угольной кислоты. Такие композиции оказались особенно эффективными в отношении стимулирования опорожнения, в частности показали оптимальную кинетику выделения углекислого газа.

Сведения о предшествующем уровне техники

Нарушения опорожнения, в частности запоры, являются широко распространенной проблемой. Механизм, вызывающий опорожнение, обеспечивается выделением углекислого газа суппозиториями.

Для продуцирования углекислого газа обычно используют органическую кислоту и щелочную соль угольной кислоты, которые способны продуцировать в ходе реакции нейтрализации угольную кислоту, которая, будучи нестабильной в кислой и нейтральной среде, разлагается с образованием углекислого газа.

Схема такой реакции представляет собой следующую:



R может представлять собой насыщенную или ненасыщенную алифатическую цепь, или ароматическую систему, или комбинацию обоих.

В уровне техники описан и коммерциализирован продукт, использующий данный механизм. Такой продукт представляет собой гидрофильную массу, образованную производными полиэтиленгликоля (ПЭГ), при этом щелочные соли органических кислот и соли частично нейтрализованных органических кислот диспергированы таким образом, чтобы продуцировать углекислый газ.

Однако эволюция концепции натурального лечения требует составления препаратов без компонентов синтеза, существующих в продуктах, известных в данной области техники.

Таким образом, представляет интерес разработка композиций для облегчения опорожнения посредством выделения углекислого газа без компонентов синтеза.

Краткое описание изобретения

Для получения натуральных смесей, подходящих для выделения углекислого газа после ректального введения, в качестве источника органических кислот могут быть использованы растительные соки, в частности фруктовые соки, а в качестве основ соли кислоты, или растительные соки, в частности фруктовые соки, частично нейтрализованные щелочными веществами, а в качестве основ соли угольной кислоты. При получении этих смесей авторы изобретения обнаружили первую техническую проблему, состоящую в получении фруктового сока или частично нейтрализованного фруктового сока в твердом состоянии, поскольку сахара, содержащиеся в растительных соках и, в частности, во фруктовых соках, продемонстрировали проблемы во время сушки. Сахара, поскольку они являются сильно гигроскопичными, удерживают часть воды. Эта вода, если она присутствует в суппозитории, немедленно вызовет реакцию образования пузырьков, фактически делая суппозиторий непригодным для предварительно намеченной цели. Кроме того, во время экспериментов, помимо вышеупомянутой технической проблемы, авторы изобретения наблюдали вторую техническую проблему, а именно взаимное влияние подложек во время иницирования реакции образования пузырьков при помещении в суппозитории. Под термином "подложка" в настоящем описании подразумевается технологический адьювант, который позволяет получать из жидкого или пастообразного сока пригодный для обработки твердый порошок.

Когда использовали фруктовые соки, нанесенные на подложку, помимо проблемы, связанной с остаточной влажностью, фактически отмечалось уменьшение количества и скорости выделения углекислого газа суппозиторием. Кроме того, эксперименты, проведенные на некоторых здоровых добровольцах, показали уменьшенную, а в некоторых случаях общую потерю опорожняющей силы суппозиториев, изготовленных таким способом, то есть путем использования фруктовых соков, нанесенных на наиболее распространенные подложки, используемые в таких случаях, как описано лучше далее в настоящем документе.

В экспериментах испытывали даже технологические адьюванты, используемые в пищевой промышленности, для содействия отверждению природных экстрактов, такие как тальк, диоксид кремния, кремнезем, однако они оказались малоприспособными, а в некоторых случаях трудность, связанная с сушкой, даже усугублялась. Приемлемое улучшение с точки зрения остаточной влажности было достигнуто при использовании крахмалов (рисовый, кукурузный, картофельный, тапиоковый крахмал) и производных крахмалов, таких как мальтодекстрины, однако выделение углекислого газа не было удовлетворительным.

В классе углеводов тестировали моносахариды, дисахариды, трисахариды и, как ожидалось, влажность и, главным образом, трудность, связанная с выделением углекислого газа, возрастала с увеличением числа мономерных звеньев, то есть при переходе от моносахаридов к трисахаридам. Дополнительно тестировали моносахариды (фруктозу, глюкозу, маннит, сорбит), дисахариды (сахарозу, мальтозу, лактозу), трисахариды (мальтотриозу, раффинозу, стахиозу). При дальнейшем увеличении числа мономерных звеньев и сложности молекулы ожидается еще большее снижение кинетики выделения углекислого газа.

Кинетика выделения углекислого газа определяется как количество газа, которое выделяется суппозиторием за единицу времени. Это снижение ожидается даже исходя из того факта, что углеводы, такие как камеди, например аравийская камедь, ксантановая камедь, гуаровая камедь, камедь тары, конжаковая камедь, камедь рожкового дерева, при контакте с водой могут образовывать гель. Эти камеди действительно удобно использовать для отсроченного высвобождения в лекарственных средствах. Однако авторы изобретения удивительным образом обнаружили, что комбинация камедей с растительными соками, в частности с фруктовыми соками, наоборот дает более быструю кинетику высвобождения, чем кинетика высвобождения, полученная с моносахаридами, дисахаридами и трисахаридами. Кроме того, остаточная влажность порошков, полученных только с фруктовым соком и с частично нейтрализованным фруктовым соком, была очень низкой и предотвращала иницирование реакции образования пузырьков. Путем использования этой комбинации получали суппозитории, которые были стабильными во времени и подходящими для этой цели. Эффективность была подтверждена даже в клиническом исследовании, в котором 16 субъектов из 17 испытывали опорожнение правильно и за период времени менее 15 мин.

Таким образом, настоящее изобретение относится к:

композиции для выделения углекислого газа после ректального введения, содержащей смесь, выbranную из:

а) кислого растительного сока, нанесенного на камедь, и соли угольной кислоты;
 б) растительного сока, частично нейтрализованного щелочным веществом, нанесенного на камедь, и соли угольной кислоты;

в) кислого растительного сока и растительного сока, частично нейтрализованного щелочным веществом, обоих нанесенных на камедь, и соли угольной кислоты;
 способу получения описанных в настоящем документе композиций, включающему следующие стадии:

i) получение одной или нескольких из следующих смесей:

а) кислого растительного сока, нанесенного на камедь, и соли угольной кислоты;
 б) растительного сока, частично нейтрализованного щелочным веществом, нанесенного на камедь, и соли угольной кислоты;

в) кислого растительного сока и растительного сока, частично нейтрализованного щелочным веществом, оба из которых нанесены на камедь, и соли угольной кислоты;

ii) добавление к указанным смесям одного или нескольких веществ, подходящих для изготовления составов для ректального введения.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям, подходящим для выделения углекислого газа при введении ректальным путем, содержащим соль угольной кислоты и кислый растительный сок, нанесенный на камедь, и/или растительный сок, частично нейтрализованный щелочным веществом, при этом продукт его нейтрализации также нанесен на камедь.

В настоящем описании под выражением "Композиция для выделения углекислого газа после ректального введения" подразумевается любая композиция, в частности композиция в форме суппозитория, подходящая для введения ректальным путем и для выделения CO₂ при введении в прямую кишку.

В настоящем описании под выражением "растительный сок или фруктовый сок, нанесенный на камедь" подразумевается физическая смесь в твердом состоянии, содержащая вещество, присутствующее в меньшем количестве, то есть сок, диспергированный в агенте, присутствующем в большем количестве, то есть подложке на основе камеди.

В настоящем описании под выражением "частично нейтрализованный щелочным веществом" кислый раствор означает, что после добавления щелочного вещества указанный раствор показывает pH ниже 7.

Примерами щелочных веществ, которые можно использовать для нейтрализации растительного сока, являются натриевые, калиевые и магниевые соли угольной, лимонной, фосфорной, серной, винной, яблочной кислоты или их смеси.

Примерами солей угольной кислоты являются карбонат натрия, карбонат калия, карбонат магния, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат магния, гидрокарбонат калия, гидрокарбонат натрия.

В качестве камедей можно использовать натуральные камеди, например аравийскую камедь, ксантановую камедь, конжаковую камедь, камедь тары, гуаровую камедь, камедь гхатти или их смеси.

В смесях могут быть использованы растительные соки, то есть соки, полученные из частей растения, такие как, например, сок алоэ, и, в частности, фруктовые соки, такие как, например, апельсиновый сок, лимонный сок, ананасовый сок, яблочный сок, ежевичный сок, черничный сок, грейпфрутовый сок, грушевый сок или их смеси.

Сок, имеющий pH 6 или ниже, определяется как растительный сок или кислый фруктовый сок.

Основные компоненты смеси могут быть использованы в следующих соотношениях: 10 частей фруктового сока, 0,1-10 частей подложки, при этом под частями подразумеваются массовые единицы, и, при необходимости получения частично нейтрализованного фруктового сока, некоторое количество ще-

лочного вещества, позволяющее получить раствор в конце реакции нейтрализации с рН выше 6.

Согласно одному варианту осуществления композиция будет включать кислый растительный сок, нанесенный на камедь, и/или растительный сок, частично нейтрализованный щелочным веществом, нанесенный на камедь, высушенный с помощью распылительной сушилки или лиофильной сушилки.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к композициям для ректального введения, включающим вышеописанные смеси в форме суппозитория или капсулы. Суппозитории могут быть изготовлены с использованием гидрофильных агентов, в частности ПЭГ и/или глицерина, кроме того, они могут быть изготовлены с липофильной частью, состоящей из моно- и триглицеридов природных и/или синтетических жирных кислот.

В соответствии с вариантом осуществления композиции могут, кроме того, содержать масло какао, мед и/или пчелиный воск, и они могут быть изготовлены, как описано в заявке на патент IT № 102014902243945.

Например, суппозитории могут быть изготовлены путем использования смесей в соответствии с изобретением, при этом композиции состоят из 5-17 массовых частей пчелиного воска, 5-25 массовых частей меда и 65-90 массовых частей масла какао в общем количестве 100 частей.

Согласно одному варианту осуществления композиции могут включать некоторое количество смеси, выбранной из а), b) или с), в диапазоне от 5 до 40 мас.%, предпочтительно от 10 до 40 мас.%. При этом под массовым процентным содержанием подразумевается процентное содержание в граммах на 100 г композиции.

Неограничивающие примеры композиций по изобретению, приведенные ниже в настоящем документе, могут быть выполнены в форме суппозитория.

Вещество	Комп. 1	Комп. 2	Комп. 3	Комп. 4
Смесь на подложке из камеди	5	30	20	40
Масло какао	75	59	65	35
Пчелиный воск	10	5	1	3
Мед	5	1	9	2

Количества, показанные в таблице, выражены в массовых процентах по отношению к 100 г композиции.

Композиция в соответствии с настоящим описанием может быть выполнена в форме медицинского изделия в соответствии с любым из классов, описанных в Директиве ЕС 93/42 о медицинских изделиях (которая содержит даже вещества, а не только "изделия" в механическом значении указанного термина) или в любой подходящей форме в соответствии с нормативными положениями страны, в которой будет производиться такая композиция.

Композиции по изобретению можно применять благодаря их свойствам стимулирования опорожнения путем продуцирования CO₂. Таким образом, настоящее изобретение, кроме того, относится к композиции по изобретению, как описано в настоящем документе и заявлено для применения в лечении запора.

Изобретение, кроме того, относится к терапевтическому лечению, при котором состав, смесь или композицию в соответствии с изобретением вводят пациенту, которому это необходимо.

Изобретение, кроме того, относится к методике получения композиций, как определено в настоящем описании и в формуле изобретения, включающей следующие стадии:

- i) получение смеси кислых растительных соков, нанесенных на камедь, и по меньшей мере соли угольной кислоты;
- ii) добавление к указанной смеси одного или нескольких веществ, подходящих для изготовления составов для ректального введения.

Смеси для продуцирования CO₂ могут быть изготовлены, например, с использованием одной из следующих трех комбинаций:

- a) растительный сок или кислый фруктовый сок с щелочным веществом и соль угольной кислоты;
- b) растительный сок или кислый фруктовый сок и растительный сок или фруктовый сок, частично нейтрализованный щелочным веществом, и соль угольной кислоты;
- c) растительный сок или фруктовый сок, частично нейтрализованный щелочным веществом, и соль угольной кислоты.

В качестве примера проиллюстрировано получение частично нейтрализованного фруктового сока:

- a) 500 г бикарбоната натрия добавляют к 10 кг лимонного сока. Смесь оставляют реагировать до достижения рН 4,5;
- b) 1,5 кг аравийской камеди добавляют к раствору, полученному на предыдущей стадии, до полного растворения;
- c) раствор, полученный на предыдущей стадии, переводят в твердое состояние с помощью лиофильной сушилки или распылительной сушилки.

Смеси могут быть получены в соответствии со следующей методикой:

1) щелочное вещество добавляют к растительному соку или кислому фруктовому соку до достижения желаемого значения pH. Раствор оставляют для протекания реакции в течение времени, необходимого для завершения реакции и до достижения желаемого значения pH;

2) подложку добавляют к раствору, полученному на стадии 1, и перемешивают до полной солиubilизации;

3) раствор, полученный на стадии 2, переводят в сухое состояние с помощью распылительной сушилки или лиофильной сушилки. Стадия 1 будет необязательной, если желательно получить растительный сок или фруктовый сок, не подвергнутый частичной нейтрализации щелочным веществом, и в этом случае стадия нейтрализации будет пропущена, непосредственно добавляя подложку.

В соответствии с одним вариантом осуществления способ получения композиции включает следующие стадии:

а) расплавление липидов и/или других компонентов, растворимых или диспергируемых в расплавленных липидах;

б) добавление к расплавленной массе, полученной на стадии а), смеси в соответствии с любой из описанных в настоящем документе комбинаций и одного или нескольких веществ, подходящих для изготовления составов для ректального введения;

с) заливка в подходящие формы и охлаждение полученного продукта до полного отверждения.

В соответствии с одним вариантом осуществления способ получения композиции включает следующие стадии:

а) расплавление пчелиного воска и масла какао при температуре в интервале от 70 до 85°C;

б) добавление к расплавленной массе, полученной на стадии а), меда и кислого фруктового сока, в частности частично нейтрализованного лимонного сока и бикарбоната натрия;

с) заливка в подходящие формы или контейнеры.

Далее в настоящем документе представлены примеры получения смесей и композиций по изобретению, и примеры составов представлены только для демонстрации возможных вариантов осуществления изобретения, а не для ограничения изобретения.

ПРИМЕРЫ

1. Пример получения смеси согласно изобретению

100 кг лимонного сока помещали в растворитель и перемешивали при комнатной температуре. К лимонному соку добавляли 15 кг бикарбоната натрия и полученную смесь перемешивали до достижения pH 4,5.

После завершения реакции добавляли 15 кг аравийской камеди и полученную смесь перемешивали до полного растворения камеди. После завершения растворения смесь переводили в сухое состояние с помощью распылительной сушилки (распыление в атомизере).

Другие смеси частично нейтрализованных соков могут быть реализованы описанным выше способом, как показано далее в настоящем документе.

Значения, указанные в таблице, выражены в килограммах (кг).

Композиция	1	2	3	4	5	6	7	9	10
лимонный сок	100					50	30		10
ананасовый сок		100				50		10	10
апельсиновый сок			100				10	40	10
ежевичный сок				100				40	30
сок бузины					100		60	10	40
аравийская камедь	15	5	30	100	20			10	
ксантановая камедь					1		2		1
гуаровая камедь						1		3	1
бикарбонат натрия	15	50	3				5		
трехосновный цитрат натрия бикарбонат калия				10				40	
трехосновный карбонат калия									
тартрат карбонат магния					10	40			
карбонат калия							10		5

2. Пример изготовления композиции по изобретению в форме суппозитория

Смесь, полученную в соответствии с примером 1, использовали для изготовления композиции в форме суппозитория согласно следующей методике:

- расплавление пчелиного воска и масла какао при температуре 70-80°C;
- после расплавления охлаждение при температуре 35-38°C;
- последовательное добавление меда, частично нейтрализованного лимонного сока и бикарбоната натрия;
- гомогенизация смеси, полученной на предыдущей стадии, и охлаждение до 26°C;
- нагревание до 33°C и распределение в формы.

3. Примеры составов в форме суппозитория

Количества выражены в массовых процентах (%)

Вещество	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
пчелиный воск	1	2	3	1
масло какао	59	59	50	54
частично нейтрализованный лимонный сок	0	30	0	10
частично нейтрализованный апельсиновый сок	23	0	32	10
нанесенный на подложку ананасовый сок	0	0	0	12
бикарбонат натрия	3	0	5	0
карбонат натрия	0	5	0	4
мед	14	4	10	10

Приведенные выше примеры являются исключительно показательными, ясно, что, исходя из приведенных выше примеров и следуя принципам настоящего изобретения, специалист в данной области сможет реализовать другие составы и композиции в пределах объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для выделения углекислого газа после ректального введения, содержащая смесь, выбранную из:

- a) кислого растительного сока, нанесенного на камедь, и соли угольной кислоты;
- b) растительного сока, частично нейтрализованного щелочным веществом, нанесенного на камедь, и соли угольной кислоты;
- c) кислого растительного сока и растительного сока, частично нейтрализованного щелочным веществом, нанесенных на камедь, и соли угольной кислоты; при этом указанная композиция представлена в форме суппозитория или капсулы.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанное щелочное вещество выбрано из натриевой, калиевой и магниевой солей угольной, лимонной, фосфорной, серной, винной, яблочной кислоты или их смесей.

3. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что указанная соль угольной кислоты выбрана из гидрокарбоната натрия, гидрокарбоната калия, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната кальция, карбоната магния.

4. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что указанный растительный сок нанесен на натуральную камедь, выбранную из аравийской камеди, ксантановой камеди, конжаковой камеди, камеди тары, гуаровой камеди, камеди гхатти или их смесей.

5. Композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что указанный растительный сок представляет собой фруктовый сок.

6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что указанный фруктовый сок выбран из апельсинового сока, лимонного сока, ананасового сока, яблочного сока, ежевичного сока, черничного сока, грейпфрутового сока, грушевого сока или их смесей.

7. Композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что указанный растительный сок нанесен на камедь или указанная смесь высушена с помощью распылительной сушилки или лиофильной сушки.

8. Композиция по любому из пп.1-7, дополнительно содержащая масло какао, мед и/или пчелиный воск.

9. Композиция по любому из пп.1-8, дополнительно содержащая гидрофильные агенты, в частности ПЭГ и/или глицерин.

10. Композиция по любому из пп.1-9, дополнительно содержащая липофильную часть, состоящую из моно-, ди- и триглицеридов природных и/или синтетических жирных кислот.

11. Композиция по любому из пп.1-10, отличающаяся тем, что содержание указанной смеси составляет от 5 до 50 мас.%.
12. Применение композиции по любому из пп.1-11 для лечения запора.

13. Способ получения композиции по любому из пп.1-11, включающий следующие стадии:

i) получение одной или нескольких из следующих смесей:

- a) кислого растительного сока, нанесенного на камедь, и соли угольной кислоты;
- b) растительного сока, частично нейтрализованного щелочным веществом, нанесенного на камедь, и соли угольной кислоты;
- c) кислого растительного сока и растительного сока, частично нейтрализованного щелочным веществом, обоих нанесенных на камедь, и соли угольной кислоты;

ii) добавление к указанным смесям одного или нескольких веществ для изготовления составов для ректального введения.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанная стадия i) изготовления смеси включает следующие стадии:

- 1) получение раствора, содержащего указанный кислый растительный сок и/или указанный частично нейтрализованный растительный сок и указанную подложку на основе камеди;
- 2) сушку с помощью распылительной сушилки или лиофильной сушки раствора, полученного на стадии 1.

15. Способ по п.13 или 14, включающий следующие дополнительные стадии:

- a) расплавление липидов и/или других компонентов, растворимых или диспергируемых в расплавленных липидах;
- b) добавление к расплавленной массе, полученной на стадии а), указанной смеси и одного или нескольких веществ для изготовления составов для ректального введения;
- c) заливку в подходящие формы или контейнеры продукта, полученного на стадии б), и охлаждение до полного отверждения.

