

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202100038** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.06.30

(22) Дата подачи заявки
2020.12.28

(51) Int. Cl. *A61K 33/06* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(54) **ПРОТИВОДИАРЕЙНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ЕГО
ПОЛУЧЕНИЯ**

(96) **2020/ЕА/0090 (ВУ) 2020.12.28**

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"РУБИКОН" (ВУ)**

(72) Изобретатель:
**Фарбер Виктор Львович, Мастыков
Андрей Николаевич, Мисюля Алеся
Анатольевна (ВУ)**

(74) Представитель:
Вашук Г.В. (ВУ)

(57) Изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности, в частности к противодиарейному лекарственному средству, выполненному в виде таблетки, содержащей смектит диоктаэдрический и обеспечивающей несколько способов применения указанного лекарственного средства, а также к способу его получения. Противодиарейное лекарственное средство в виде таблетки содержит в качестве активного вещества смектит диоктаэдрический, в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ - целлюлозу микрокристаллическую и магния стеарат, а в качестве дезинтегранта - натрия крахмалгликолят (тип А), в качестве связующего - макрогол 4000, в качестве лубриканта - магния стеарат при следующем соотношении, мас. %: смектит диоктаэдрический - 70,0-80,0; целлюлоза микрокристаллическая - 25,9-7,0; натрия крахмалгликолят (тип А) - 1,0-3,0; макрогол 4000 - 3,0-9,0; магния стеарат - 0,1-1,0. Способ получения противодиарейного лекарственного средства в виде таблетки, содержащей смектит диоктаэдрический, заключается в том, что ведут гранулирование смектита диоктаэдрического, целлюлозы микрокристаллической и натрия крахмалгликолята с макроголом 4000 путем нагрева до температуры не выше 75°C и перемешивания до образования комкообразного продукта, полученный продукт калибруют для получения гранулята с размером частиц от 0,1 до 1,2 мм, гранулят охлаждают до достижения температуры от 25 до 30°C, опудривают магния стеаратом и таблетуют. Таблетированная лекарственная форма в отличие от суспензии для внутреннего применения или порошка для приготовления суспензии для внутреннего применения обеспечивает удобство приема для пациента. Таблетки могут быть использованы как для приготовления суспензии, так и путем разжевывания или проглатывания. Это обеспечивает возможность приема лекарственного средства в положенное время в любом месте. Таблетированная форма обеспечивает возможность точного дозирования, что особенно важно при использовании лекарственного средства для детей.

A1

202100038

202100038

A1

Противодиарейное лекарственное средство и способ его получения

A61K 9/22

A61K 33/06

A61K 35/02

A61K 31/695

Изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности, в частности, к противодиарейному лекарственному средству, выполненному в виде таблетки, содержащей смектит диоктаэдрический и обеспечивающей несколько способов применения указанного лекарственного средства, а также к способу его получения.

Известны три основных класса противодиарейных препаратов, применяющихся для снижения частоты и / или объема стула: антисекреторные средства, средства, уменьшающие перистальтику кишечника, и адсорбенты. К последним относятся, в том числе, препараты, содержащие смектит диоктаэдрический – вещество природного происхождения (гидрат силиката магния и алюминия). Смектит диоктаэдрический способен связываться со слизистой оболочкой пищеварительного тракта и адсорбировать эндотоксины, экзотоксины, бактерии и ротавирусы. Также установлено, что смектит диоктаэдрический увеличивает абсорбцию воды и электролитов и восстанавливает барьерные свойства клеток слизистой оболочки тонкой кишки человека после воздействия фактора некроза опухолей. Препараты, содержащие смектит диоктаэдрический, также модифицируют активность желчных кислот и физические свойства желудочной слизи, препятствуя ее разрушению бактериями [1].

На рынке лекарственных средств, содержащих смектит диоктаэдрический, представлены следующие лекарственные формы:

– суспензия для внутреннего применения (Смекта® (регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации № ЛП-003401, дата регистрации 31.12.2015), Смектосорб (регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17/09/2734, дата регистрации 06.09.2017);

– порошок для приготовления суспензии для внутреннего применения (Диосмектит (регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации № ЛСР-000247/08, дата регистрации 28.01.2008), Неосмектин (регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации № ЛС-000472, дата регистрации 18.05.2010), Эндосорб (регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации № ЛП-004074, дата регистрации 16.01.2017);

– таблетки шипучие (СМЕКТИТ диоктаэдрический (регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации ЛП-006152, дата регистрации 18.03.2020) [2, 3].

Недостатками лекарственных форм в виде диспергируемых и шипучих таблеток являются сложность дозирования действующего вещества и недостаточно удобный способ их применения, подразумевающий приготовление суспензии перед употреблением лекарственного средства.

Наиболее близкими к заявляемой группе изобретений (прототипом) [4] является группа изобретений, включающая состав диспергируемой таблетки, содержащей диосмектит в качестве активного вещества, в мас. %:

Смектит диоктаэдрический	50-80
Целлюлоза микрокристаллическая	22-2
Кросповидон	1-15
Повидон	22-2
Кремния диоксид коллоидный	1,5-0,2
Магния стеарат	1,5-0,6
Натрия сахаринат	0,5-0,1
Ванилин	1,5-0,1

а также способ получения диспергируемой таблетки, содержащей смектит диоктаэдрический, в соответствии с которым с водным раствором натрия сахарината смешивают смектит диоктаэдрический, 1/2 часть кросповидона, целлюлозу микрокристаллическую, часть кремния диоксида коллоидного, затем гранулируют в центробежном лопастном смесителе или в кипящем слое сушилки гранулятора водным раствором повидона, затем полученный гранулят сушат в сушилке-грануляторе и полученный сухой гранулят калибруют на вертикальном грануляторе, после чего смешивают в смесителе-опудривателе с ванилином, оставшейся частью кремния диоксида коллоидного и кросповидона, затем опудривают магния стеаратом и полученную смесь таблетуют.

Указанное лекарственное средство применяют в виде суспензии, приготовленной путем диспергирования в воде таблетки, содержащей диосмектит.

Недостатком лекарственного средства в виде диспергируемой таблетки указанного состава является невозможность его приема в положенное время при отсутствии условий для его диспергирования.

Задача настоящего изобретения – расширение арсенала противодиарейных лекарственных средств, содержащих смектит диоктаэдрический, путем создания его

дозированной формы в виде таблетки, обеспечивающей несколько способов применения данного лекарственного средства, а также способ ее получения.

В соответствии с изобретением описывается противодиарейное лекарственное средство в виде таблетки, содержащей в качестве активного вещества смектит диоктаэдрический, в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ целлюлозу микрокристаллическую и магния стеарат, а в качестве дезинтегранта – натрия крахмалгликолят (тип А), в качестве связующего – макрогол 4000, в качестве лубриканта – магния стеарат при следующем соотношении, мас. %:

Смектит диоктаэдрический	70,0 – 80,0
Целлюлоза микрокристаллическая	25,9 – 7,0
Натрия крахмалгликолят (тип А)	1,0 – 3,0
Макрогол 4000	3,0 – 9,0
Магния стеарат	0,1 – 1,0

Еще одним изобретением заявляемой группы является способ получения противодиарейного лекарственного средства в виде таблетки, содержащей смектит диоктаэдрический, заключающийся в том, что ведут гранулирование смектита диоктаэдрического, целлюлозы микрокристаллической и натрия крахмалгликолята с макроголом 4000 путем нагрева до температуры не выше 75 °С и перемешивания до образования комкообразного продукта, полученный продукт калибруют для получения гранулята с размером частиц от 0,1 до 1,2 мм, гранулят охлаждают до достижения температуры от 25 до 30 °С, опудривают магния стеаратом и таблетуют.

Существенным отличием заявляемого состава является использование на этапе гранулирования в качестве связующего макрогола 4000 вместо известных из уровня техники различных видов повидонов или гидроксипропилметилцеллюлозы определенной вязкости. Использование макрогола 4000 в количестве от 3 до 9 % является неочевидным для специалиста в данной области, т. к. из уровня техники известно применение связующих в технологии гранулирования расплавом в количестве от 60 % и более (Калетра® (регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации ЛП-000116, дата перерегистрации 16.04.2020) [2]). Противодиарейное средство, содержащее смектит диоктаэдрический, в виде таблетированной лекарственной формы заявляемого состава имеет ряд преимуществ. Таблетированная лекарственная форма в отличие от суспензии для внутреннего применения или порошка для приготовления суспензии для внутреннего применения обеспечивает удобство приема для пациента. Таблетки могут быть использованы как для приготовления суспензии, так путем разжевывания или проглатывания, запивая водой. Это обеспечивает возможность приема

лекарственное средство в положенное время в любом месте. Таблетированная форма обеспечивает возможность точного дозирования, что особенно важно при использовании лекарственного средства для детей. Доза смектита может составлять 750, 1500, 2250 или 3000 мг на один прием (1, 2, 3 или 4 таблетки соответственно). В составе заявляемого лекарственного средства отсутствуют подсластители, которые могут вызывать аллергические реакции. Кроме того, таблетированная лекарственная форма более удобна при хранении и транспортировке.

В отличие от способа получения лекарственного средства, выбранного в качестве прототипа, в котором используется технология влажного гранулирования, в основе заявляемого способа лежит технология «гранулирование плавлением». Упрощение производственного процесса достигается путем исключения этапов увлажнения таблеточной смеси и сушки гранулята.

Ниже приводятся примеры конкретного выполнения, не влияющие на объем заявленных изобретений.

Пример 1. Получение противодиарейного лекарственного средства в виде таблетки, содержащей смектит диоктаэдрический.

Смектит диоктаэдрический в количестве 7,5 кг, целлюлозу микрокристаллическую в количестве 1,7 кг, натрия крахмалгликолят (тип А) в количестве 0,2 кг и макрогола 4000 в количестве 0,6 кг гранулируют путем нагрева до температуры не выше 75 °С в скоростном смесителе-грануляторе, продукт калибруют для получения гранулята с размером частиц от 0,1 до 1,2 мм, гранулят охлаждают до достижения температуры от 25 до 30 °С в грануляторе «кипящего» слоя, опудривают 50 г магния стеаратом в смесителе гравитационного типа и таблетуют на роторном таблеточном прессе.

Получают таблетки цилиндрические, диаметром 12 мм, двояковыпуклые, от светло-серого до светло-коричневого цвета, с вкраплениями. Средняя масса таблетки составляет 1005 мг ± 5 %, прочность – не менее 50 Н. Распадаемость таблетки составляет не более 3 мин. с образованием однородной суспензии, проходящей через сито с номинальным размером ячеек 710 мкм.

Таблетка имеет следующий состав:

Наименование ингредиента	Количество на одну таблетку, мг	Масс. %
Смектит диоктаэдрический	750,0	74,63
Целлюлоза микрокристаллическая	170,0	16,92
Макрогол 4000	60,0	5,97
Натрия крахмалгликолят (тип А)	20,0	1,99
Магния стеарат	5,0	0,49

Пример 2.

В условиях примера 1 получают лекарственное средство следующего состава:

Наименование ингредиента	Количество на одну таблетку, мг	
Смектит диоктаэдрический	703,5	804,0
Целлюлоза микрокристаллическая	260,3	70,4
Макрогол 4000	30,2	90,5
Натрия крахмалгликолят (тип А)	10,1	30,2
Магния стеарат	1,0	10,1

Эффективность полученного противодиарейного лекарственного препарата подтверждается исследованием адсорбционной способности. Маркером для определения адсорбционной способности был выбран краситель метиленовый синий, имитирующий среднемолекулярные токсиканты, и принятый в качестве маркера для большинства медицинских сорбентов, и имеющий максимально высокие показатели адсорбции – 375 – 500 мг / г [5].

При определении адсорбционной емкости энтеросорбента использовали методику измерения оптической плотности пробы, содержащую лекарственное средство и метиленовый синий. По полученному значению оптической плотности из уравнения регрессии определяли концентрацию индикатора в растворе после контакта с лекарственным средством. Адсорбционную способность по индикатору (А) в граммах на 1 г действующего вещества вычисляли по формуле: $A = \frac{1,5 - C \times 3}{m} \times V$,

где

1,5 – массовая концентрация исходного раствора индикатора, г / л;

C – массовая концентрация метиленового синего в растворе после контактирования с лекарственным средством, г / л;

3 – коэффициент разбавления раствор, взятого для анализа, после контактирования с лекарственным средством;

V – объем раствора индикатора, взятого для осветления, л;

m – масса действующего вещества, г.

№ повтора	А, г / г	ΔА, %
1	0,484	2,21
2	0,479	1,61
3	0,488	3,06
4	0,459	-3,06
5	0,461	-2,64
6	0,466	-1,58

7	0,472	-0,32
8	0,490	3,48
9	0,469	-0,95
10	0,478	0,95
11	0,456	-3,70
12	0,480	1,37

Источники информации:

1. Мета-анализ: смектит диоктаэдрический в лечении острой диареи у детей / Х. Шаевка [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 33-41.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. – Дата доступа 14.12.2020.
3. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank/>. – Дата доступа: 14.12.2020.
4. Диспергируемая таблетка смектита диоктаэдрического и способ ее получения: пат. RU 2558091 / П. В. Алексенко. – Оpubл. 27.07.2015.
5. Отчет сравнительных исследований адсорбционной способности. – Витебск: ООО «Рубикон», 2015.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противодиарейное лекарственное средство в виде таблетки, содержащей в качестве активного вещества смектит диоктаэдрический и в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ целлюлозу микрокристаллическую и магния стеарат, отличающееся тем, что в качестве дезинтегранта содержит натрия крахмалгликолят (тип А), в качестве связующего макрогол 4000, в качестве лубриканта магния стеарат при следующем соотношении, мас. %:

Смектит диоктаэдрический	70,0 – 80,0
Целлюлоза микрокристаллическая	25,9 – 7,0
Натрия крахмалгликолят (тип А)	1,0 – 3,0
Макрогол 4000	3,0 – 9,0
Магния стеарат	0,1 – 1,0

2. Способ получения лекарственного средства по п.1, заключающийся в том, что ведут гранулирование смектита диоктаэдрического, целлюлозы микрокристаллической и натрия крахмалгликолята с макроголом 4000 путем нагрева до температуры не выше 75 °С и перемешивания до образования комкообразного продукта, полученный продукт калибруют для получения гранулята с размером частиц от 0,1 до 1,2 мм, гранулят охлаждают до достижения температуры от 25 до 30 °С, опудривают магния стеаратом и таблетуют.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202100038

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 33/06 (2006.01)
A61K47/10 (2006.01)
A61K47/36 (2006.01)
A61K47/38 (2006.01)
A61K9/20 (2006.01)
A61P1/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 33/06, 47/10, 7/36, 47/38, 9/00, 9/20, 9/22, 9/28, A61P1/00, 1/04

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
ЕАПАТИС, Espacenet, Patentscope, USPNO, elibrary.ru, Embase, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	Диоктаб солошии таблеток (Dioktab solution tablets), ВИДАЛЬ, СПРАВОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ [онлайн] [найдено 2021-06-22]. Найдено в < https://www.vidal.ru/drugs/dioktab-solutio-tablets > Весь документ	1
Y	RU 2558291 C2 (АЛЕКСЕЕНКО П.В. и др.) 2015-07-27 реферат, формула	1
Y	EP 1747775 A1 (SHANDONG LUYE PHARM CO LTD) 2007.01.31, пар. [0001], [0011], [0012], [0015], [0029]; формула	1
Y	US 2002/0001617 A1 (LEE CHANG-HYUN) 2002-01-03, пар. [0002], [0017], [0035], [0036], [0042]; формула	1
Y	CN 103191071 A (JINAN LIMIN PHARMACEUTICAL CO LTD) 2013-07-10, пар. [0016], [0025]-[0029]	1, 2
Y	RU 2391092 C2 (САУДЕН ГАРРИ С. и др.) 2010-06-10, с. 11 строки 5, 11, 25-26, 29-30, с. 22 строка 37-49, с. 23 строка 46 – с. 24 строка 2	2

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **22/06/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины


А.В. Чебан