РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 872 171** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 9/10 (2026.08); A61K 31/44 (2026.08); A61K 47/36 (2026.08)

(21)(22) Заявка: **2026104148, 16.02.2026**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.02.2026

Дата регистрации:
19.10.2026

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **16.02.2026**

(45) Опубликовано: **19.10.2026** Бюл. № **29**

Адрес для переписки:
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ "БелГУ", Крылова Анна Сергеевна

(72) Автор(ы):
Дахма Нермин Джозеф (RU),
Жилякова Елена Теодоровна (RU),
Дахма Мишель Джозеф (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Белгородский государственный национальный исследовательский университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 4880623 A,14.11.1989. CN 101904816 A, 08.12.2010. Vippagunta SR., Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions. Int J Pharm. 2002 Apr 2;236(1-2):111-23. Дахма Н.Д. и др., Изучение растворимости нифедипина в физических смесях и твердых дисперсиях. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2024;13(4):107-112.**

(54) Способ получения твёрдой дисперсии нифедипина с мальтодекстрином

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу получения твёрдой дисперсии нифедипина с мальтодекстрином, характеризующемуся растворением активной фармацевтической субстанции нифедипина в количестве 1,0 г в 30 мл смеси растворителей, состоящей из очищенной воды и 95% этилового спирта в объёмном соотношении 1:1, при перемешивании на магнитной мешалке со скоростью 200 об/мин в течение 5 минут до полного растворения активного вещества, затем в полученный раствор вводят мальтодекстрин при массовом соотношении нифедипин : мальтодекстрин 1:7, при этом смесь продолжают перемешивать в течение 10 минут, обеспечивая равномерное распределение растворённого нифедипина в матрице носителя, после чего полученную смесь подвергают нагреванию при температуре 55 °C при постоянном перемешивании до полного испарения растворителя и образования твёрдого остатка, образовавшийся твёрдый остаток дополнительно сушат в сушильном шкафу при температуре 55 °C в течение 24 часов до полного удаления остаточных количеств растворителя, затем высушенный твёрдый состав измельчают и просеивают через сито с размером ячеек 250 мкм до получения однородного порошка твёрдой дисперсии. Настоящее изобретение обеспечивает значительное повышение растворимости нифедипина; увеличение скорости его растворения; перевод нифедипина в аморфное состояние; отсутствие химического взаимодействия между активным веществом и носителем; получение свободно сыпучего порошка, пригодного для таблетирования и капсулирования; использование природного,

RU 2872171 C1

RU 2872171 C1

фармацевтически безопасного носителя - мальтодекстрина. 3 ил.

RU 2872171 C1

RU 2872171 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 872 171** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 9/10 (2026.08); A61K 31/44 (2026.08); A61K 47/36 (2026.08)

(21)(22) Application: **2026104148, 16.02.2026**

(24) Effective date for property rights:
16.02.2026

Registration date:
19.10.2026

Priority:
(22) Date of filing: **16.02.2026**

(45) Date of publication: **19.10.2026** Bull. № **29**

Mail address:
308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU", Krylova Anna Sergeevna

(72) Inventor(s):
Dakhma Nermin Dzhozef (RU),
Zhiliakova Elena Teodorovna (RU),
Dakhma Mishel Dzhozef (RU)

(73) Proprietor(s):
federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi natsionalnyi issledovatelskii universitet" (NIU "BelGU") (RU)

(54) METHOD FOR PRODUCING SOLID DISPERSION OF NIFEDIPINE WITH MALTODEXTRIN

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: method for producing a solid dispersion of nifedipine with maltodextrin. Method characterized by dissolving the active pharmaceutical substance nifedipine in an amount of 1.0 g in 30 ml of a mixture of solvents consisting of purified water and 95% ethyl alcohol in a volume ratio of 1:1, with stirring on a magnetic stirrer at a speed of 200 rpm for 5 minutes until the active substance is completely dissolved, then maltodextrin is introduced into the resulting solution at a weight ratio of nifedipine: maltodextrin of 1:7, while the mixture is continued to be stirred for 10 minutes, ensuring uniform distribution of the dissolved nifedipine in the carrier matrix, after which the resulting mixture is subjected to heating at a temperature of 55 °C with constant stirring until the solvent has completely evaporated and a solid residue has formed, the resulting solid residue is further dried in a drying oven at a temperature of 55 °C for 24 hours until the residual amounts of solvent are completely removed, then the dried solid composition is crushed and sifted through a sieve with a mesh size of 250 mcm until a homogeneous powder of solid dispersion is obtained.

EFFECT: significant increase in the solubility of nifedipine, an increase in the rate of its dissolution, conversion of nifedipine into an amorphous state, absence of chemical interaction between the active substance and the carrier, production of a free-flowing powder suitable for tableting and encapsulation, use of a natural, pharmaceutically safe carrier maltodextrin.

1 cl, 3 dwg

RU 2872171 C1

RU 2872171 C1

Изобретение относится к области фармацевтической технологии, а именно к способам повышения растворимости низкорастворимых активных фармацевтических субстанций, и предназначено для получения твёрдых лекарственных форм нифедипина с повышенной растворимостью, скоростью растворения и биодоступностью.

Уровень техники

Нифедипин - это блокатор кальциевых каналов 1,4-дигидропиридина, широко используемый в клинической практике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Существенным недостатком нифедипина как активного фармацевтического вещества является его практически полная нерастворимость в воде (5 мкг/мл), что приводит к медленной скорости растворения, ограниченному всасыванию в желудочно-кишечном тракте и низкой биодоступности.

Согласно биофармацевтической классификационной системе нифедипин относится к классу II, для которого стадия растворения является лимитирующей стадией абсорбции. В связи с этим в уровне техники предложен ряд способов повышения растворимости нифедипина, основанных на использовании синтетических полимеров, поверхностно-активных веществ либо многостадийных технологий.

Известен способ получения фармацевтической композиции нифедипина в виде твёрдого раствора с поливинилпирролидоном и акриловым полимером (RU № 2106139, публ. 10.03.1998). Повышение растворимости достигается за счёт включения нифедипина в синтетическую полимерную матрицу, формирующую оболочку вокруг водорастворимого ядра. Недостатками данного способа являются сложность многокомпонентного состава, необходимость использования значительных количеств синтетических полимеров, увеличение массы лекарственной формы, а также отсутствие надёжной стабилизации аморфного состояния нифедипина, что не исключает его рекристаллизацию при хранении.

Известен способ получения лекарственной формы нифедипина в виде жёстких желатиновых капсул, содержащих жидкую композицию на основе полиэтиленгликоля 200 - 600 и поливинилпирролидон 10 000 - 40 000 (EP 0488181 A1, Aoki M., 1992). Повышение растворимости достигается за счёт предварительного растворения нифедипина в гидрофильной жидкой системе. Недостатками данного способа являются возможность применения исключительно в форме жидкого наполнителя капсул, невозможность получения порошкообразной твёрдой дисперсии, повышенные требования к герметичности капсул и условиям хранения, а также ограниченность технологии для получения таблетированных лекарственных форм.

Известны научные исследования, представленные в диссертационной работе Грих В.В. (2018 г.), посвящённые разработке лекарственных форм на основе твёрдых дисперсий, в которых улучшение растворимости активных веществ достигается за счёт использования синтетических полимерных матриц (Грих Виктория Владимировна. Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий: дис. … канд. фарм. наук: 14.04.01 – Технология получения лекарств. - ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, 2018. - 151 с., Электронный ресурс: https://www.dissercat.com/content/razrabotka-lekarstvennykh-form-nifedipina-s-primeneniem-tverdykh-dispersii).

В указанных исследованиях показана принципиальная возможность улучшения растворения мало растворимых активных веществ за счёт формирования твёрдодисперсного состояния в полимерной матрице. При этом в данных работах в качестве носителей использовались преимущественно синтетические полимерные материалы, такие как поливинилпирролидон и его производные, а применение

мальтодекстрина в качестве носителя для твёрдых дисперсий нифедипина не рассматривалось. Кроме того, в указанных исследованиях не ставилась задача получения твёрдых дисперсий нифедипина с высокой степенью аморфизации и существенным повышением растворимости, ориентированных на создание технологичных твёрдых лекарственных форм.

Таким образом, анализ уровня техники показывает, что известные технические решения, направленные на повышение растворимости нифедипина, либо основаны на использовании синтетических полимеров, либо реализуются в виде жидких лекарственных форм, либо характеризуются сложностью состава и технологии, что ограничивает их применение при разработке простых и технологичных твёрдых лекарственных форм.

В уровне техники отсутствует способ получения твёрдой дисперсии нифедипина с использованием мальтодекстрина - природного гидрофильного носителя, обеспечивающего перевод активной фармацевтической субстанции в аморфное состояние и значительное повышение её растворимости.

Техническая задача

Технической задачей заявляемого изобретения является разработка способа получения твёрдой дисперсии нифедипина, обеспечивающего существенное повышение растворимости и скорости растворения активного вещества за счёт его аморфизации и равномерного распределения в гидрофильной матрице носителя, а также получение стабильного порошкообразного продукта, пригодного для создания твёрдых лекарственных форм.

Технический результат

Технический результат заявляемого способа заключается в:

значительном повышении растворимости нифедипина;

увеличении скорости его растворения;

переводе нифедипина в аморфное состояние;

отсутствии химического взаимодействия между активным веществом и носителем;

получении свободно сыпучего порошка, пригодного для таблетирования и капсулирования;

использовании природного, фармацевтически безопасного носителя - мальтодекстрина.

Сущность изобретения

Сущность заявляемого изобретения заключается в разработке способа получения твёрдой дисперсии нифедипина с мальтодекстрином, направленного на повышение растворимости, скорости растворения и биодоступности нифедипина за счёт перевода активной фармацевтической субстанции в аморфное состояние и её равномерного распределения в гидрофильной матрице носителя.

В заявляемом способе в качестве носителя используется мальтодекстрин - природный гидрофильный полисахарид, фармацевтически безопасный и технологически доступный, обеспечивающий улучшение смачиваемости частиц нифедипина и стабилизацию его аморфного состояния. В отличие от известных технических решений, основанных на применении синтетических полимеров либо жидких систем, заявляемый способ ориентирован на получение порошкообразной твёрдой дисперсии, пригодной для создания твёрдых лекарственных форм.

Реализация заявляемого изобретения обеспечивает получение твёрдой дисперсии, в которой нифедипин находится преимущественно в аморфном состоянии, при отсутствии химического взаимодействия между активным веществом и носителем. Совокупность

указанных признаков приводит к существенному увеличению растворимости нифедипина по сравнению с субстанцией и обеспечивает достижение заявляемого технического результата

Осуществление способа

Способ получения твёрдой дисперсии нифедипина с мальтодекстрином реализуют методом испарения растворителя и осуществляют следующим образом.

1. Растворение активной фармацевтической субстанции.

Нифедипин в количестве 1,0 г растворяют в 30 мл смеси растворителей, состоящей из очищенной воды и 95% этилового спирта в объёмном соотношении 1:1, при перемешивании на магнитной мешалке со скоростью около 200 об/мин в течение 5 минут до полного растворения активного вещества.

2. Введение носителя.

В полученный раствор вводят мальтодекстрин при массовом соотношении нифедипин : мальтодекстрин = 1:1, 1:3, 1:5, 1:6 или 1:7. Смесь продолжают перемешивать в течение 10 минут, обеспечивая равномерное распределение растворённого нифедипина в матрице носителя.

3. Удаление растворителя.

Полученную смесь подвергают нагреванию при температуре 55 °C при постоянном перемешивании до полного испарения растворителя и образования твёрдого остатка.

4. Сушка.

Образовавшийся твёрдый остаток дополнительно сушат в сушильном шкафу при температуре 55 °C в течение 24 часов до полного удаления остаточных количеств растворителя.

5. Измельчение и просеивание.

Высушенный твёрдый состав измельчают и просеивают через сито с размером ячеек 250 мкм до получения однородного порошка твёрдой дисперсии.

Пример осуществления способа

Пример 1. Получение твёрдой дисперсии нифедипина с мальтодекстрином в соотношении 1:7.

Для получения твёрдой дисперсии нифедипина с мальтодекстрином в массовом соотношении 1:7 1,0 г нифедипина растворяли в 30 мл смеси очищенной воды и 95% этилового спирта в объёмном соотношении 1:1 при перемешивании на магнитной мешалке со скоростью 200 об/мин в течение 5 минут до полного растворения активного вещества.

В полученный раствор добавляли 7,0 г мальтодекстрина и продолжали перемешивание в течение 10 минут до образования однородной системы. Далее смесь подвергали нагреванию при температуре 55 °C до полного удаления растворителя. Образовавшийся твёрдый остаток дополнительно сушили в сушильном шкафу при температуре 55 °C в течение 24 часов. После сушки состав измельчали и просеивали через сито с размером ячеек 250 мкм, получая однородный порошок твёрдой дисперсии.

Количественная оценка растворимости вещества нифедипина и твердых дисперсий проводилась с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Полученные образцы исследовали с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR) и порошковой рентгеновской дифракции (PXRD).

Полученная твёрдая дисперсия нифедипина с мальтодекстрином характеризовалась значительным увеличением растворимости активного вещества. Растворимость нифедипина составила 152,9 мкг/мл (15,29%), что более чем в 60 раз превышает растворимость субстанции нифедипина, равную 2,4 мкг/мл (0,24%).

Рентгенофазовый анализ показал отсутствие характерных кристаллических пиков нифедипина, что свидетельствует о переходе активного вещества в аморфное состояние. Данные инфракрасной спектроскопии подтвердили отсутствие химического взаимодействия между нифедипином и мальтодекстрином.

Приведённый пример подтверждает достижение заявляемого технического результата.

Результаты исследования растворимости. результаты демонстрируют значительное увеличение растворимости нифедипина в твердых дисперсиях по сравнению с веществом. Растворимость нифедипина улучшилась для твердой дисперсии 7 (15,29%) по сравнению с исходным веществом нифедипина (0,24%).

Результат исследования растворимости нифедипина в твердых дисперсиях через 60 минут представлен на Фиг. 1.

Результаты инфракрасной спектроскопии. На основании данных инфракрасной спектроскопии установлено, что между нифедипином и мальтодекстрином нет взаимодействия. Полученные спектры представлены на рисунке 2: нифедипин, мальтодекстрин и твердая дисперсия (ТД7).

Результат анализа ИК-фурье-спектры: нифедипина, мальтодекстрина и твердой дисперсии ТД7 представлен на Фиг. 2.

Результаты ИК-фурье-спектры: указывают на отсутствие взаимодействия между нифедипином и мальтодекстрином.

Результаты рентгенофазового анализа. Результаты рентгенофазового анализа, представленные на Фиг. 3, подтверждают физическое состояние нифедипина, мальтодекстрина и твердая дисперсия (ТД7).

Результаты указывают на трансформацию кристаллической формы нифедипина в аморфную.

Промышленная применимость

Заявляемый способ получения твёрдой дисперсии нифедипина с мальтодекстрином является технологически простым, воспроизводимым и не требует использования дорогостоящего оборудования или токсичных реагентов. Получаемая твёрдая дисперсия представляет собой свободно сыпучий порошок с воспроизводимыми физико-химическими характеристиками, пригодный для использования при промышленном производстве твёрдых лекарственных форм, включая таблетки и капсулы.

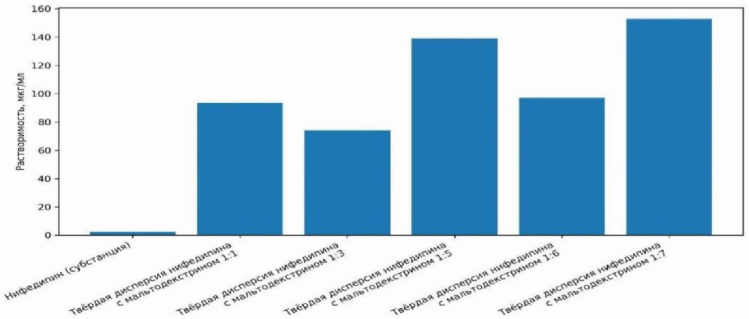
Таким образом, заявляемое изобретение обладает промышленной применимостью, может быть реализовано в фармацевтической промышленности и обеспечивает эффективное решение задачи повышения растворимости и биодоступности нифедипина.

(57) Формула изобретения

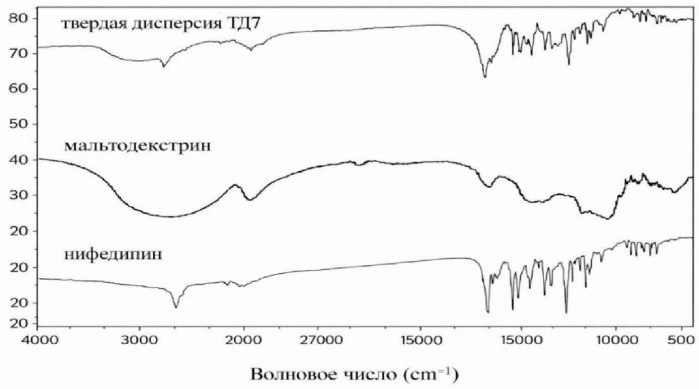
Способ получения твёрдой дисперсии нифедипина с мальтодекстрином, характеризующийся растворением активной фармацевтической субстанции нифедипина в количестве 1,0 г в 30 мл смеси растворителей, состоящей из очищенной воды и 95% этилового спирта в объёмном соотношении 1:1, при перемешивании на магнитной мешалке со скоростью 200 об/мин в течение 5 минут до полного растворения активного вещества, затем в полученный раствор вводят мальтодекстрин при массовом соотношении нифедипин : мальтодекстрин 1:7, при этом смесь продолжают перемешивать в течение 10 минут, обеспечивая равномерное распределение растворённого нифедипина в матрице носителя, после чего полученную смесь подвергают нагреванию при температуре 55 °C при постоянном перемешивании до полного испарения растворителя и образования твёрдого остатка, образовавшийся твёрдый остаток дополнительно сушат в сушильном шкафу при температуре 55 °C в

течение 24 часов до полного удаления остаточных количеств растворителя, затем высушенный твёрдый состав измельчают и просеивают через сито с размером ячеек 250 мкм до получения однородного порошка твёрдой дисперсии.

1

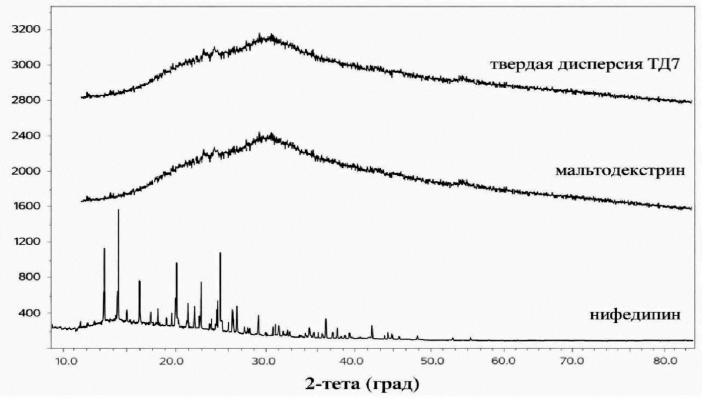

Растворимость, мкг/мл
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Нифедипин (субстанция)
Твёрдая дисперсия нифедипина с мальтодекстрином 1:1
Твёрдая дисперсия нифедипина с мальтодекстрином 1:3
Твёрдая дисперсия нифедипина с мальтодекстрином 1:5
Твёрдая дисперсия нифедипина с мальтодекстрином 1:6
Твёрдая дисперсия нифедипина с мальтодекстрином 1:7

Фиг. 1


твердая дисперсия ТД7
мальтодекстрин
нифедипин
80
70
60
50
40
30
20
20
20
20
4000
3000
2000
27000
15000
15000
10000
500
Волновое число (cm⁻¹)

Фиг. 2

2


3200
3000
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
твердая дисперсия ТД7
мальтодекстрин
нифедипин
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
2-тета (град)

Фиг. 3