

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/00 (2025.01); A61K 31/616 (2025.01); A61K 47/02 (2025.01); A61K 47/00 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2024139994, 27.12.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.12.2024Дата регистрации:
26.05.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.12.2024

(45) Опубликовано: 26.05.2025 Бюл. № 15

Адрес для переписки:

308015, г.Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
"БелГУ", Шевцова Ирина Владимировна

(72) Автор(ы):

Жилякова Елена Теодоровна (RU),
Бондарев Александр Васильевич (RU),
РИФФИ Мохаммед (DZ),
Новикова Наталья Борисовна (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: RU 2099058 C1, 20.12.1997. US
10357455 B2, 2019.07.23. CN 102525876 B,
2014.03.12. Dilay Sezer, EFFICIENT DRUG
CARRIER FOR ACETYLSALICYLIC ACID
FROM CHITOSAN-BASED COMPOSITES
PREPARED WITH MONTMORILLONITE,
CELLULOSE, AND HYDROXYAPATITE,
Eskişehir Technical University Journal of Science
and Technology A - Applied Sciences and
Engineering, August (см. прод.)(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, касается получения твердых лекарственных форм на основе ацетилсалициловой кислоты с повышенной растворимостью в воде. Фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты, включающая: ацетилсалициловую кислоту, растворенную в 95%

этиловом спирте, и компонент, повышающий растворимость ацетилсалициловой кислоты в воде, в качестве которого используют монтмориллонитовую глину, объем готового продукта рассчитан на 100 г: ацетилсалициловая кислота - 10 г, монтмориллонитовая глина - 15 г, 95% этиловый спирт - остальное. 7 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

2024, 25(3), pp. 368-379. Hsin-Jiant Liu et al., Preparation and Drug Release of Aspirin-Loaded PLGA-PEG-PLGA/Montmorillonite Microparticles, International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, 2015, 64:1, 7-14.

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/616 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 9/00 (2025.01); A61K 31/616 (2025.01); A61K 47/02 (2025.01); A61K 47/00 (2025.01)

(21)(22) Application: 2024139994, 27.12.2024

(24) Effective date for property rights:
27.12.2024Registration date:
26.05.2025

Priority:

(22) Date of filing: 27.12.2024

(45) Date of publication: 26.05.2025 Bull. № 15

Mail address:

308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
Shevtsova Irina Vladimirovna

(72) Inventor(s):

Zhiliakova Elena Teodorovna (RU),
Bondarev Aleksandr Vasilevich (RU),
RIFFI Mokhammed (DZ),
Novikova Natalia Borisovna (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU
"BelGU") (RU)

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF SOLID DOSAGE FORM OF ACETYLSALICYLIC ACID

(57) Abstract:

FIELD: chemistry; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to chemical-pharmaceutical industry, concerns preparing high-water soluble solid dosage forms of acetylsalicylic acid. Pharmaceutical composition of a solid dosage form of acetylsalicylic acid, comprising: acetylsalicylic acid dissolved in 95% ethyl alcohol, and a component that increases the solubility of acetylsalicylic acid in water,

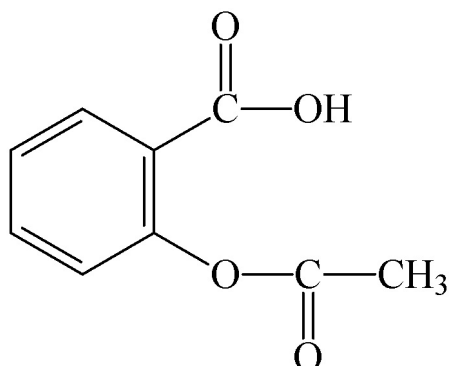
represented by montmorillonite clay, the volume of the ready product is calculated per 100 g: acetylsalicylic acid – 10 g, montmorillonite clay – 15 g, 95% ethyl alcohol – the rest.

EFFECT: what is disclosed is a pharmaceutical composition of a solid dosage form of acetylsalicylic acid.

1 cl, 7 tbl, 3 ex

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, касается получения твердых лекарственных форм на основе ацетилсалициловой кислоты с повышенной растворимостью в воде.

Ацетилсалициловая кислота является широко используемым лекарственным средством. Имеет химическое название - кислота 2-ацетоксибензойная и структурную формулу:



Однако при пероральном приеме твердых лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты возникают побочные эффекты, связанные, в частности, с раздражением слизистой оболочки желудка из-за малого уровня растворимости ацетилсалициловой кислоты в виде твердых лекарственных форм. В химико-фармацевтическом анализе лекарственных средств понятие растворимости приводится в качестве характеристики приблизительной растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ (далее - веществ) при фиксированной температуре. Растворимость вещества (в пересчете на 1 г вещества) выражают в следующих терминах, приведенных в таблице 1 (МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ, Растворимость // ОФС.1.2.1.0005.15 // Взамен ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0049-07).

Таблица 1. Термины растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ

Термин	Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества
Очень легко растворим	до 1 включительно
Легко растворим	от 1 до 10 включительно
Растворим	от 10 до 30 включительно
Умеренно растворим	от 30 до 100 включительно
Мало растворим	от 100 до 1000 включительно
Очень мало растворим	от 1000 до 10 000 включительно
Практически нерастворим	более 10 000

Растворимость фармацевтической субстанции ацетилсалициловой кислоты в воде составляет 0,204-0,244 г в 100 мл воды очищенной. Данный показатель соответствует термину растворимости «мало растворим» (ЯКОВИШИН, Л.А. Ацетилсалициловая кислота: история получения и современное использование. Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2022, том 8, № 4, с. 304-323, ISSN 2413-1725).

В связи с этим актуальной является задача получения твердых лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты с показателем растворимости «умеренно растворим».

Известен патент RU 2099058 (опубл. 20.12.1997), в котором описан способ получения твердой быстрорастворимой дисперсной системы, содержащей ацетилсалициловую кислоту. Сущность изобретения: смешивают ацетилсалициловую кислоту с карбонатом

щелочного или щелочноземельного металла, смесь подвергают механической обработке в аппаратах ударно-стирающего действия. При этом происходит твердофазная реакция нейтрализации ацетилсалициловой кислоты до глубины превращения 1 -

10%. Недостатком данного способа является: длительное время активации

ацетилсалициловой кислоты с карбонатом щелочного или щелочноземельного металла в аппаратах ударно-стирающего действия (1,5 - 30 ч).

Известен патент RU 2170582 (опубл. 20.07.2001), в котором описан способ получения быстрорастворимой таблетированной формы ацетилсалициловой кислоты.

Ацетилсалициловую кислоту смешивают с карбонатами щелочных и щелочноземельных металлов в мольных соотношениях 1:1 - 2:1 для щелочных металлов и 1:1,9 - 2,1 для щелочноземельных. Полученную смесь подвергают механической обработке в аппаратах ударно-стирающего действия при энергонапряженности 0,5-5,0 кДж/г. Полученную дисперсную систему прессуют до получения растворимых таблеток при давлении (3,0

- 7,5)·10⁷ Н/м². Изобретение позволяет упростить процесс. Недостатком данного способа является: высокая энергонапряженность процесса смешивания ацетилсалициловой кислоты с карбонатами щелочных и щелочноземельных металлов в планетарной и шаровой мельницах (до 5,0 кДж/г).

Аналогом фармацевтических композиций с использованием глины является получение твердых дисперсий с использованием неорганической смектитовой глины для повышения растворимости лекарственного средства «Индометацин» путем диспергирования нерастворимого в воде лекарственного вещества с гидрофильной глиной и образования с ней комплексов посредством водородных связей за счет гидроксильных групп и высокой удельной площади поверхности. К недостаткам аналога относятся:

жидкофазный способ получения дисперсной системы при помощи двухшнекового экструдера, что может привести к получению натриевых солей ацетилсалициловой кислоты, большое количество используемых растворителей (NANDI, U.etal, Drug-Smectite Clay Amorphous Solid Dispersions Processed by Hot Melt Extrusion. AAPS PharmSciTech. 2020 Oct. № 8, vol. 21(7), p. 276, doi: 10.1208/s12249-020-01813-x, PMID: 33033890).

Технической задачей предлагаемого изобретения является расширение ассортимента активных лекарственных препаратов путем создания фармацевтической композиции твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты, обеспечивающей биодоступность пероральных твердых лекарственных форм.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является получение фармацевтической композиции твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты, обеспечивающей биодоступность пероральных твердых лекарственных форм.

Предложенная фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты включает: ацетилсалициловую кислоту, растворенную в 95% этиловом спирте и компонент, повышающий растворимость ацетилсалициловой кислоты в воде, в качестве которого используют монтмориллонитовую глину.

Предложенная фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты обеспечивает уровень растворимости в воде, при этом обеспечивая биодоступность, согласно нормам Государственной фармакопеи Российской Федерации (МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ, Растворимость //

ОФС.1.2.1.0005.15 // Взамен ГФ XII, ч. 1, ОФС 42-0049-07), что подтверждается данными измерений согласно действующей аналитической методике и данными, представленными в таблицах 2 и 3 (Государственная фармакопея Российской Федерации / Ин-т фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств М-ва здравоохранения

Рос. Федерации. - XV изд. - Москва, 2023. - URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 05.11.2024).

Таблица 2. Параметры и условия измерений

5	Параметр	Условия
	Диапазон (нм)	250-350
	Шаг дискретизации (нм)	1 нм
	Режим измерения	обзорный
	Ширина щели (нм)	1,0 нм
	Измеряемая величина	Оптическая плотность
10	Диапазон измеряемой величиной	0,2-1,0
	Включены лампы	Соответствует диапазону
	Число повторов	5

Таблица 3. Результаты валидации аналитической методики

15	Характеристика	Результаты	Норма
	Специфичность	методика специфична для ацетилсалициловой кислоты на длине волны 276 нм	-
	Линейность	0,999	0,999
	Аналитическая область	30-90 мг/л	-
	Правильность	103,7 %	80-120 %
	Сходимость	2,6%	5%
20	Предел количественного определения (ПКО)	первая точка кривой ПКО составляет 30 мг/л	-
	Аналитическая интерференция	отсутствие аналитического взаимодействия с другими салицилатами: салициловая кислота, тиосалициловая кислота, сульфосалициловая кислота	-

Примеры осуществления изобретения:

25 Для осуществления примеров изготовления предлагаемой фармацевтической композиции твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты использовали виды глины, характеристики которых описаны в таблице 4, при этом месторождения глины «S» и «G» - Алжир, а месторождение глины «М» - Россия, Белгородская область.

Таблица 4. Характеристики монтмориллонитовой глины

30	Монтмориллонитовая глина	Алломосиликатный индекс	Содержание Na ⁺ , %	Содержание Mg ²⁺ , %	Удельная поверхность, м ² /г	Объем пор, см ³ /г	Средний размер пор, нм
	Глина «S»	1:2,4	1,15±0,05	1,45±0,02	29,04±0,01	0,04±0,01	5,91±0,10
	Глина «G»	1:2,5	0,72±0,04	2,31±0,03	62,81±0,01	0,11±0,01	6,94±0,10
	Глина «М»	1:3,2	0,10±0,05	1,67±0,02	53,50±0,01	0,06±0,01	5,6±0,10

35 Пример 1.

В лабораторных условиях фармацевтическую композицию твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты изготавливают следующим образом: глину «М» измельчают в шаровой мельнице МЛ-1 (Производитель - Лабтех, Россия) в течение 2 мин. Ситовым анализом отбирают фракцию размером 0,16 мм и менее. Используют сито лабораторное с диаметром пор 0,16 мм (Производитель «ЛТП КАЛИБР», 40 Челябинск, Россия). Навеску ацетилсалициловой кислоты (серия 140923, CASRN 50-78-2, производитель: «КЕМСТОР», Санкт-Петербург, Россия) массой 2,0 г помещают в колбу 50 мл. В колбу добавляют 20 мл 95 % этилового спирта. Колбу встряхивают до полного растворения ацетилсалициловой кислоты в этиловом спирте. В ступку № 4 помещают 3,0 г глины «М» и затирают ей поры. При постоянном перемешивании в 45 ступку добавляют, растворенную в этиловом спирте, ацетилсалициловую кислоту. Ступку помещают на водяную баню. Смесь нагревают до температуры 70°C при постоянном перемешивании до полного испарения этилового спирта. Полученная

фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты проверена на соответствие Стандартам Государственной Фармакопеи Российской Федерации. Полученная фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты обеспечивает растворимость в воде, что подтверждено примером и данными, приведенными в таблице 5.

Таблица 5. Данные, подтверждающие растворимость фармацевтической композиции в воде, на основе примера 1

Образец	Оптическая плотность	Коэффициент разбавления	Концентрация (г/л)	Концентрация (мг/100мл)	Доля растворимости (%)	Объем растворителя* (мл)
Фармацевтическая субстанция ацетилсалициловой кислоты	0,6773	30	2,36 ± 0,06	236 ± 6,14	11,8 ± 0,31	424,0 ± 11,0
Фармацевтическая композиция с глиной «М»	0,4255	200	10,12 ± 0,26	1012 ± 26,3	50,61 ± 1,31	98,8 ± 2,57

*объем, необходимый для растворения 1 г ацетилсалициловой кислоты

Пример 2.

В лабораторных условиях фармацевтическую композицию твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты изготавливают следующим образом: глину «G» измельчают в шаровой мельнице МЛ-1 (Производитель - Лабтех, Россия) в течение 2 мин. Ситовым анализом отбирают фракцию размером 0,16 мм и менее. Используют сито лабораторное с диаметром пор 0,16 мм (Производитель «ЛТП КАЛИБР», Челябинск, Россия). Навеску ацетилсалициловой кислоты (серия 140923, CASRN 50-78-2, производитель: «КЕМСТОР», Санкт-Петербург, Россия) массой 2,0 г помещают в колбу 50 мл. В колбу добавляют 20 мл 95 % этилового спирта. Колбу встряхивают до полного растворения ацетилсалициловой кислоты в этиловом спирте. В ступку № 4 помещают 3,0 г глины «G» и затирают ей поры. При постоянном перемешивании в ступку добавляют, растворенную в этиловом спирте, ацетилсалициловую кислоту. Ступку помещают на водяную баню. Смесь нагревают до температуры 70°C при постоянном перемешивании до полного испарения этилового спирта. Полученная фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты проверена на соответствие Стандартам Государственной Фармакопеи Российской Федерации. Полученная фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты обеспечивает растворимость в воде, что подтверждено примером и данными, приведенными в таблице 6.

Таблица 6. Данные, подтверждающие растворимость фармацевтической композиции в воде, на основе примера 2

Образец	Оптическая плотность	Коэффициент разбавления	Концентрация (г/л)	Концентрация (мг/100мл)	Доля растворимости (%)	Объем растворителя* (мл)
Фармацевтическая субстанция ацетилсалициловой кислоты	0,6773	30	2,36 ± 0,06	236 ± 6,14	11,8 ± 0,31	424,0 ± 11,0
Фармацевтическая композиция с глиной «G»	0,4890	200	11,50 ± 0,30	1150 ± 30,0	57,7 ± 1,5	85,1 ± 2,21

*объем, необходимый для растворения 1 г ацетилсалициловой кислоты

Пример 3.

В лабораторных условиях фармацевтическую композицию твердой лекарственной

формы ацетилсалициловой кислоты изготавливают следующим образом: глину «S» измельчают в шаровой мельнице МЛ-1 (Производитель - Лабтех, Россия) в течение 2 мин. Ситовым анализом отбирают фракцию размером 0,16 мм и менее. Используют сито лабораторное с диаметром пор 0,16 мм (Производитель «ЛТП КАЛИБР», Челябинск, Россия). Навеску ацетилсалициловой кислоты (серия 140923, CASRN 50-78-2, производитель: «КЕМСТОР», Санкт-Петербург, Россия) массой 2,0 г помещают в колбу 50 мл. В колбу добавляют 20 мл 95 % этилового спирта. Колбу встряхивают до полного растворения ацетилсалициловой кислоты в этиловом спирте. В ступку № 4 помещают 3,0 г глины «S» и затирают ей поры. При постоянном перемешивании в ступку добавляют, растворенную в этиловом спирте, ацетилсалициловую кислоту. Ступку помещают на водяную баню. Смесь нагревают до температуры 70 °С при постоянном перемешивании до полного испарения этилового спирта. Полученная фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты проверена на соответствие Стандартам Государственной Фармакопеи Российской Федерации. Полученная фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты обеспечивает растворимость в воде, что подтверждено примером и данными, приведенными в таблице 7.

Таблица 7. Данные, подтверждающие растворимость фармацевтической композиции в воде, на основе примера 3

Образец	Оптическая плотность	Коэффициент разбавления	Концентрация (г/л)	Концентрация (мг/100мл)	Доля растворимости (%)	Объем растворителя* (мл)
Фармацевтическая субстанция ацетилсалициловой кислоты	0,6773	30	2,36 ± 0,06	236 ± 6,14	11,8 ± 0,31	424,0 ± 11,0
Фармацевтическая композиция с глиной «S»	0,4345	300	15,50 ± 0,40	1550 ± 40,3	77,4 ± 2,0	63,2 ± 1,64

*объем, необходимый для растворения 1 г ацетилсалициловой кислоты

Таким образом, примеры осуществления предлагаемого изобретения создания фармацевтической композиции твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты подтверждают решение поставленной технической задачи в достижении технического результата, обеспечивающего биодоступность пероральных твердых лекарственных форм за счет растворимости в воде.

(57) Формула изобретения

Фармацевтическая композиция твердой лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты, включающая: ацетилсалициловую кислоту, растворенную в 95% этиловом спирте, и компонент, повышающий растворимость ацетилсалициловой кислоты в воде, в качестве которого используют монтмориллонитовую глину, объем готового продукта рассчитан на 100 г:

- ацетилсалициловая кислота – 10 г,
- монтмориллонитовая глина – 15 г,
- 95% этиловый спирт – остальное.