

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2736186

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ - АЗОТСОДЕРЖАЩИХ БЕТАИНОВ ГИДРОХЛОРИДОВ - НА ОСНОВЕ ПОСЛЕСПИРТОВОЙ КУКУРУЗНОЙ БАРДЫ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2019124390

Приоритет изобретения 29 июля 2019 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 12 ноября 2020 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 29 июля 2039 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



Авторы: *Кайшева Нелли Шаликовна (RU), Кайшев Александр Шаликович (RU), Микелов Владимир Александрович (RU), Сергеева Елена Олеговна (RU), Калашикова Светлана Александровна (RU)*



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(52) СПК
A61K 31/205 (2020.01); A61P 1/14 (2020.01)

(21)(22) Заявка: 2019124390, 29.07.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.07.2019

Дата регистрации:
12.11.2020

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 29.07.2019

(45) Опубликовано: 12.11.2020 Бюл. № 32

Адрес для переписки:
357532, Ставропольский край, г. Пятигорск,
пр. Калинина, 11, Пятигорский медико-
фармацевтический институт - филиал ФГБОУ
ВО ВолгГМУ Минздрава России

(72) Автор(ы):
Кайшева Нелли Шаликовна (RU),
Кайшев Александр Шаликович (RU),
Микелов Владимир Александрович (RU),
Сергеева Елена Олеговна (RU),
Калашникова Светлана Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Волгоградский
государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: SU 445270 A1, 15.01.1976. RU 2404766
C1, 27.11.2010. RU 2662064 C2, 23.07.2018.
Государственный реестр лекарственных
средств Рег.ЛС-001355, дата регистрации
23.03.2009.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ - АЗОТСОДЕРЖАЩИХ БЕТАИНОВ ГИДРОХЛОРИДОВ - НА ОСНОВЕ ПОСЛЕСПИРТОВОЙ КУКУРУЗНОЙ БАРДЫ

(57) Формула изобретения

1. Способ получения фармацевтической субстанции, содержащей азотсодержащие бетаины гидрохлориды, заключающийся в том, что из жидкой фазы, отделенной от твердой фазы послеспиртовой кукурузной барды процеживанием, удаляют восстанавливающие сахара после предварительного гидролиза мальтозы (безводная уксусная кислота, мас. соотношение мальтозы и кислоты 1:1, 100°C, 0,5 ч) путем кристаллизации (0-5°C, 1 сутки), фильтрации и высушивания (70°C) глюкозы, концентрирования (55°C, до 1/25 объема) и охлаждения (до 20°C) фильтрата, содержащиеся в фильтрате белки и пептиды гидролизуют концентрированной хлористоводородной кислотой (плотность 1,097 г/мл, объемное соотношение фильтрата и кислоты 1:1, 110°C, 72 ч), охлаждают (до 20°C), отфильтровывают балластные вещества, обрабатывают фильтрат активированным углем (0,3% к объему смеси, 55°C, 0,5 ч), отфильтровывают после промывки осадок, содержащиеся в фильтрате аминокислоты исчерпывающе метилируют йодистым метилом (молярное соотношение азота в составе аминокислот и йодистого метила 1:4) в присутствии натрия карбоната

(молярное соотношение азота в составе аминокислот и натрия карбоната 2:1) (42°C, 30 ч), полученную смесь обрабатывают концентрированной хлористоводородной кислотой (объемное соотношение смеси и кислоты 1:1), концентрируют (55°C, до 1/3 объема), охлаждают (до 20°C), отфильтровывают после промывки той же кислотой (объемное соотношение осадка А и кислоты 1:10) осадок А, фильтрат концентрируют (55°C, до 1/3 объема), кристаллизуют (0-5°C, 8 ч), отделяют осадок Б, объединенный (А и Б) осадок В растворяют в воде (55°C, 1:2), очищают активированным углем (0,3% к массе раствора, 40°C, 0,5 ч), фильтруют, фильтрат концентрируют (55°C, до 1/3 объема), выделяют из него кристаллизацией (0-5°C, 8 ч), фильтрацией и высушиванием (20°C) очищенный осадок В, фильтраты, образовавшиеся после выделения и очистки осадка В, разбавляют водой (1:1), обрабатывают активированным углем (0,3% к массе раствора, 55°C, 0,5 ч), охлаждают (до 40°C), фильтруют, концентрируют (55°C, до 1/3 объема), охлаждают (до 20°C), обрабатывают концентрированной хлористоводородной кислотой (объемное соотношение фильтрата и кислоты 1:1), кристаллизуют (0-5°C, 5 суток), кристаллы (осадок Г) фильтруют, переосаждают из водного раствора (1:10) концентрированной хлористоводородной кислотой (объемное соотношение раствора и кислоты 1:1), фильтруют и высушивают (20°C) очищенный осадок Г, фильтраты, образовавшиеся после выделения и очистки осадка Г, выпаривают (55°C) и досушивают в вакуум-эксикаторе до сухого остатка (осадок Д), осадки В, Г, Д объединяют и смешивают с фармакопейным пепсином (массовое соотношение 4:1).

2. Фармацевтическая субстанция пищеварительного (ферментного, гиперацидного) действия, полученная способом по п. 1, представляет собой однородный кристаллический порошок белого цвета с кислотным запахом, с составом азотсодержащих бетаинов гидрохлоридов: глицина (осадок В, 36,5 мас.% к субстанции), глутаминовой кислоты (осадок Г, 32,3 мас.% к субстанции), аргинина, аланина, аспарагиновой кислоты, тирозина, гистидина, серина, валина, лейцина, лизина, треонина (осадок Д, 11,2 мас.% к субстанции) и фармакопейного пепсина (20,0 мас.% к субстанции), с количественным содержанием бетаинов гидрохлоридов: 99,8% (осадок В), 99,6% (осадок Г), 99,5% (осадок Д), пепсина $100 \pm 7,5\%$.

3. Способ получения лекарственной формы (таблетки), заключающийся в том, что фармацевтическую субстанцию, полученную способом по п. 1, массой 250,0 мг (все данные на 1 таблетку) высушивают в вакуум-сушильном шкафу (40°C) до остаточной влажности не более 3%, смешивают в ступке с 29,9 мг скользящего вещества аэросила, 15,0 мг разрыхлителя коллидона CL, увлажняют 1,0-1,5 мл спирта этилового 96%, растирают, протирают через сито №15 с диаметром отверстий 1,5 мм, «опудривают» 3,0 мг смазывающего вещества кальция стеарата, полученный сухой гранулят с сыпучестью 11,5 г/с, углом естественного откоса 28°, насыпной плотностью 0,95 г/см³ прессуют для получения таблеток с коэффициентом прессуемости 0,1 г/мм, прочностью на раздавливание 71 Н, давлением выталкивания из матрицы 11,1 МПа.

4. Лекарственная форма пищеварительного (ферментного, гиперацидного) действия, полученная способом по п. 3, представляющая собой таблетку для перорального применения массой 296,4-303,6 мг, диаметром 9 мм, высотой 3 мм, круглой формы, с двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями, без риски и фаски, с гладкой и однородной поверхностью, белого цвета, с кислотным запахом, с потерей в массе при истирании 10 таблеток $\pm 0,7\%$, с распадаемостью 6 таблеток в воде при температуре 37°C в течение 12 мин, с высвобождением 199,6 мг или 99,8% азотсодержащих бетаинов гидрохлоридов при растворении 1 таблетки в 0,01 моль/л растворе хлористоводородной кислоты (рН $2,0 \pm 0,1$) с температурой 37°C и объемом 0,9 л в течение 45 мин при скорости вращения корзинки 100 об/мин, с составом биологически активных соединений в 1 таблетке: 200,0 мг азотсодержащих бетаинов гидрохлоридов, 50,0 мг пепсина, с

содержанием вспомогательных веществ в 1 таблетке: 29,9 мг аэросила, 15,0 мг коллидона CL, 3,0 мг кальция стеарата, со сроком годности таблеток при температуре хранения 10°C 2 года.

RU 2736186 C1

RU 2736186 C1