

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035667**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.23

(21) Номер заявки
201891337

(22) Дата подачи заявки
2018.07.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/164* (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ОТ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ**

(31) **201721023668**

(32) **2017.07.05**

(33) **IN**

(43) **2019.01.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ФРИМЛАЙН ПРАЙВЕТ ЛИМИТЕД
(IN)**

(72) Изобретатель:
**Сингх Анкит Шиам, Мишра
Ведпракаш, Тонгра Неелима (IN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2016183134
EP-A1-3130336
RU-C2-2498636
WO-A1-2016146453
WO-A1-2007009997

(57) В патенте описана фармацевтическая композиция/состав для применения в борьбе с нейропатической болью. Композиция/состав содержит пальмитоилэтаноламид (ПЭА) и один или более натуральных ингредиентов. В патенте также представлены различные составы и способы их получения.

035667

B1

035667
B1

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции/составу для использования при борьбе с нейропатической болью. Более конкретно, настоящее изобретение относится к композиции/составу, содержащему синергическую комбинацию пальмитоилэтаноламида (ПЭА) и одного или более натуральных ингредиентов.

Предпосылки создания изобретения

Люди и животные, страдающие от хронической и острой боли, требуют хорошего клинического лечения. Множество фармакологических средств обычно используется для лечения разных патологических болезненных состояний. В частности, эти фармакологические средства включают опиаты, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, противосудорожные средства, антидепрессанты, кетамин и прочие (Guindon et al., 2007). Однако нежелательные побочные эффекты этих фармакологических средств ограничивают терапевтические дозы, в конечном итоге ограничивая терапевтическую эффективность.

Были достигнуты улучшения понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе хронических болезненных состояний. Кроме того, были предприняты попытки разработки различных болеутоляющих механизмов от хронической боли, которые являются не только эффективными, но также нетоксичными и без нежелательных основных побочных эффектов. Дальнейшие улучшения при лечении хронической боли все еще необходимы.

Нейропатическая боль (НБ) является такой хронической болью, которая требует хорошего клинического лечения. Нейропатическая боль определяется как боль, которая происходит ввиду проблем с сигналами от нервов. Нейропатическая боль отличается от обычного типа боли, вызванной повреждением, ожогом, сдавливанием и т.д. Действительно, нейропатическая боль происходит ввиду повреждения или дисфункции периферической или центральной нервной системы, а не стимуляции болевых рецепторов. Диагноз предполагается ввиду боли, несоразмерной с травмой ткани, дизестезии (например, жжения, покалывания) и признаков повреждения нерва, обнаруженных во время неврологического обследования. Хотя различные терапии предлагались для лечения и борьбы с нейропатической болью, одна терапия, в частности, предлагает использование

пальмитоилэтаноламида (ПЭА). ПЭА представляет собой эндогенный пищевой компонент на основе амида жирной кислоты, впервые открытый в конце 1950-х гг., когда было показано, что противоаллергическая и противовоспалительная активность, оказываемая яичным желтком, арахисовым маслом или соевым лецитином, имела место ввиду конкретной липидной фракции, соответствующей ПЭА (Esposito and Cuzzocrea, 2013). ПЭА использовали много десятилетий назад в некоторых странах, но ввиду отсутствия понимания его механизма действия, интерес снизился. С 1990-х гг. интерес снова возрос ввиду обнаружения его влияния на множество различных типов животных в отношении боли и хронического воспаления (J Pain Res. 2012; 5: 437-442). ПЭА синтезируется и метаболизируется различными типами клеток животных, а также присутствует в травах или растениях. Он влияет на множество физиологических функций, связанных с метаболизмом и клеточным гомеостазом. Он является ключевым элементом в регуляции путей, связанных с воспалительным процессом, в частности при даун-регуляции процесса дегрануляции мастоцитов, и процессами, лежащими в основе зуда и боли.

Лекарственные средства на основе каннабиноидов имеют терапевтический потенциал для лечения боли. Увеличение уровней эндоканнабиноидов при помощи ингибиторов гидролазы амида жирной кислоты (ГАЗК) является болеутоляющим. ГАЗК представляет собой мембраносвязанную гидролазу серина, которая относится к семейству амидаз сигнатурного типа гидролаз. Фермент ГАЗК разрушает амиды жирных кислот, такие как анандамид (N-арахидоноилэтаноламид), N-олеоилэтаноламид (N-ОЕА), ПЭА и олеамид. ГАЗК относится к большому и разнообразному классу ферментов, называемому семейством амидаз сигнатурного типа (АС).

Ингибиторы ГАЗК представляют собой класс молекул, которые инактивируют ферменты ГАЗК путем предотвращения гидролиза анандамида, олеоилэтаноламида и ПЭА. Тем самым это повышает эндогенные уровни. Известные химически синтезированные ингибиторы ГАЗК представляют собой VIA 10-2474, URB524, URB-597, URB694, URB937 и т.д. Эти ингибиторы раскрыты в статье, опубликованной Colombaro и др. под названием "О-(триазолил)метилкарбаматы в качестве нового и сильного класса ингибиторов гидролаз амидов жирных кислот (ГАЗК)", и в статье, опубликованной Otrubova и др. под названием "Открытие и разработка ингибиторов гидролазы амидов жирных кислот (ГАЗК)."

Уровень техники

В документе US 5990170 раскрыт способ синтеза ПЭА.

Документ US 5506224 относится к способу лечения заболеваний, включающих дегрануляцию мастоцитов в результате нейрогенной и/или иммуногенной гиперстимуляции, включающему введение эффективного количества ряда соединений, включенных в общую формулу, содержащего также ПЭА.

В документе EP1082292 раскрыта композиция, содержащая анандамид и ПЭА.

В документе WO 2001/010434 описана фармацевтическая композиция, содержащая ПЭА в микронизированном виде с размером частиц менее 10 мкм, для применения в области ветеринарии.

В документе WO 2001/024645 раскрыта питательная или терапевтическая композиция для перо-

рального введения, которая содержит предшественник натурального происхождения, который метаболизируется в соединение с анандамидной активностью для использования в качестве лекарственного средства, причем такой предшественник представляет собой длинноцепочечную полиненасыщенную жирную кислоту (ДЦПНЖК) (например, арахидоновую кислоту АРК или докозагексаеновую кислоту ДГК) или ее производное с указанной общей формулой. Согласно варианту реализации, указанному в этой заявке, композиция также содержит ингибитор инактивирующего анандамид фермента (амидазы), который, как указано, включает ПЭА. Однако в данном документе не было продемонстрировано никаких биологических эффектов или дополнительных технических результатов такой гипотетической комбинации, содержащей ПЭА.

Документы WO 2002/080860 и WO 2005/046580 относятся к способу снижения потребления пищи или снижения аппетита у млекопитающего, причем указанный способ включает пероральное введение соединения, производного, гомолога или аналога алканоламида жирной кислоты. ПЭА, как сообщается, является одним из таких соединений алканоламида жирной кислоты.

В документе WO 2011/027373 A1 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая ультрамикронизированную форму ПЭА, в которой более 90 мас.% ПЭА имеет размер частиц менее 6 микрон (мкм).

В документе NL2011448 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая частицы ПЭА и/или его фармацевтически приемлемых сложных эфиров или солей, в которой частицы ПЭА, по существу, не содержат фармацевтических вспомогательных веществ.

В документе WO 2013/121449 раскрыто применение химически синтезированного ингибитора ГАЖК/НААН вместе с оксазолином ПЭА для комбинированного, отдельного или последовательного введения.

В документе EP2444078 описана активность ПЭА и других алиамидов при лечении почечных заболеваний. Силимарин представляет собой экстракт растения *Silybum marianum*, также известного как расторопша пятнистая, при этом известна его активность при лечении заболеваний печени.

В документах EP2944309 и WO 2016/185468 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию ПЭА и опиоида, для лечения боли.

В документе WO 2016/063217 раскрыта комбинация ПЭА и спирулины для лечения воспалительных состояний.

В документе WO 2016/146453 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию ПЭА и витамина В.

В документе WO 2016/183134 представлены композиции, содержащие ПЭА и противовоспалительный или болеутоляющий компонент.

В документе WO 2016/193905 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию ПЭА и ликопена и/или их фармацевтически приемлемые соли и/или производные.

Документ EP3130336 относится к пищевой композиции и/или нутрицевтику, содержащему ПЭА. В частности, он относится к пищевой композиции и/или нутрицевтику, содержащему ПЭА вместе по меньшей мере с одним компонентом, выбранным из второго активного ингредиента и средства, которое модифицирует его высвобождение в организме.

Существует несколько заявок на выдачу патента (WO 2012/015704, WO 2013/028570, WO 2014/017936, WO 2015/07613, WO 2015/07615, WO 2015/012708, WO 2015/016728, WO 2015/157313), в которых раскрыты различные типы химически синтезированных ингибиторов ГАЖК, которые повышают уровень ПЭА. Однако эти химически синтезированные ингибиторы ГАЖК могут иметь побочные эффекты при введении людям или животным. Несколько исследований выявили серьезные побочные эффекты (включая смерть) химически синтезированных ингибиторов ГАЖК. Некоторые из них включают Eddleston Michael et al; "Implications of the BIA-102474-101 study for review of first-into-human clinical trials", *Br J Clin Pharmacol* (2016) 81 582-586; Mallet et.al.; "FAAH inhibitors in the limelight, but regrettably", *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 54 - No. 7/2016 (498-501); и Kaur et al. "What failed BIA 10-2474 Phase I clinical trial? Global speculations and recommendations for future Phase I trials", *J Pharmacol Pharmacotherapy*. 2016 Jul-Sep; 7(3): 120-126.

Существующие варианты лечения нейропатической боли главным образом сфокусированы на нейрональной системе, подавляющей ГАМК или другие ингибирующие рецепторы. Большинство лекарственных средств, используемых от нейропатической боли, вызывают вялость, головокружение, неясное зрение, сонливость, периферические отеки, замедление психомоторики и парестезию и другое. Эти побочные эффекты снижают качество жизни пациента и снижают активную трудовую деятельность. Также эти лекарственные средства требуют регулирования дозировок при различных болезненных состояниях, таких как почечные заболевания или заболевания печени и пр. Кроме того, использование этих лекарственных средств в течение длительного времени вызывает снижение чувствительности рецепторов. Таким образом, требование повышения дозировки этих лекарственных средств необходимо для получения желаемой реакции, и это приводит к большему числу побочных эффектов. В заключение, существующая модель лечения имеет некоторые недостатки и требует некоторого нового арсенала для борьбы с нейропатической болью.

Вышеуказанные документы раскрывают применение ингибиторов ГАЖК, которые химически син-

тезированы, и могут быть побочные эффекты ввиду синтетических ингредиентов. Таким образом, есть необходимость в разработке составов, в которых используют натуральные ингредиенты, включая природные ингибиторы ГАЖК. Кроме того, также существует необходимость в обеспечении высокоэффективного облегчения нейропатической боли при помощи ПЭА и его комбинации с другими активными ингредиентами без каких-либо побочных эффектов у людей или животных, сопровождающегося хорошей переносимостью при эффективной дозе и хорошими показателями безопасности. Таким образом, существует необходимость в комбинациях ПЭА, которые являются очень эффективными при нейропатической боли, сопровождающихся приемлемыми показателями безопасности и без каких-либо отрицательных эффектов.

Краткое описание изобретения

В настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция/состав, содержащий синергическую комбинацию пальмитоилэтаноламида (ПЭА) и одного или более природных ингибиторов гидролазы амидов жирных кислот (ГАЖК). В предпочтительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию или состав, содержащий синергическую комбинацию пальмитоилэтаноламида и по меньшей мере двух природных ингибиторов ГАЖК.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию/состав, содержащий синергическую комбинацию пальмитоилэтаноламида (ПЭА) и одного или более природных ингибиторов ГАЖК вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В дополнительном аспекте фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения дополнительно содержит витамины, коферменты или их комбинацию.

В одном аспекте природные ингибиторы ГАЖК в настоящем изобретении выбирают из мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, биоханина А, генистеина, даидзеина или их комбинации.

Еще в одном дополнительном аспекте в композиции/составе, в соответствии с настоящим изобретением, витамины выбирают из метилкобаламина, цианокобаламина, бенфотиамина или их комбинации. Коферменты в настоящем изобретении выбирают из убидекаренона, тиамина пирофосфата, флавинадениндинуклеотида или их комбинации.

Еще в одном аспекте фармацевтическая композиция/состав, в соответствии с настоящим изобретением, содержит синергическую комбинацию ПЭА, даидзеина, генистеина и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

В другом аспекте настоящей заявки описан способ получения композиции/состава. Способ включает (а) взвешивание и просеивание ингредиентов через подходящее сито, (b) смешивание ингредиентов, (с) получение тестообразной массы путем добавления связующего раствора в смешанные ингредиенты и просеивание с получением гранул, (d) сушку гранул, пока уровень сухости (LOD) не снизится до менее чем 1,5% масс./масс. с получением полувысушенных гранул, и (е) просеивание полувысушенных гранул через подходящее сито с получением композиции/состава. Способ также включает добавление смазывающих веществ или способствующих скольжению веществ в полувысушенные гранулы и заполнение гранул в гидроксипропилметилцеллюлозные (ГПМЦ) оболочки капсул и запаивание.

В предпочтительном аспекте в заявке представлен способ получения композиции/состава, в соответствии с настоящим изобретением. Способ включает просеивание ранее взвешенных ПЭА, природного ингибитора(ов) ГАЖК, разбавителя(ей) и дезинтегрирующего(их) средства(средств) по отдельности через сито, смешивание содержимого с получением смеси, получение связующего раствора и необязательное добавление второго(ых) природного(ых) ингибитора(ов) ГАЖК в связующий раствор, добавление связующего раствора в смесь, полученную выше, и получение гранул, сушку полученных гранул с получением полувысушенных гранул и просеивание полувысушенных гранул через сито, просеивание ранее взвешенного(ых) смазывающего(их) вещества(веществ) или способствующего(их) скольжению вещества(веществ) по отдельности через сито и смешивание с просеянными полувысушенными гранулами с получением смеси композиции/состава. Смесь также заполняют и запаивают в ГПМЦ оболочки капсул.

Подробное описание изобретения

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано и показано со ссылкой на некоторые конкретные варианты его реализации, специалисты в данной области техники поймут, что могут быть сделаны различные доработки, изменения, модификации, замещения, удаления или добавления процедур и протоколов без выхода за пределы сущности и объема изобретения. Например, эффективные дозировки, отличные от конкретных дозировок, указанных в настоящем документе выше, могут быть пригодными в результате изменений восприимчивости млекопитающего, которого лечат от каких-либо симптомов при помощи соединений настоящего изобретения, указанных выше. Конкретные наблюдаемые фармакологические реакции могут изменяться согласно и в зависимости от конкретных активных соединений, выбранных вместе с фармацевтическими носителями настоящего изобретения. Кроме того, реакции могут изменяться в зависимости от типа состава и используемого режима введения, и такие предполагаемые изменения или отличия результатов рассматривают согласно целям и осуществлению настоящего изобретения на практике. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение определено объемом формулы изобретения, которая следует ниже, и что такую формулу изобретения следует интерпретировать настолько широко, насколько это возможно.

Целью настоящего изобретения является обеспечение композиции/состава, содержащего синергическую комбинацию ПЭА и одного или более натуральных ингредиентов.

В варианте реализации в настоящей заявке представлена композиция/состав, содержащий синергическую комбинацию ПЭА по меньшей мере с одним природным ингибитором ГАЖК. В одном аспекте композиция/состав настоящего изобретения может необязательно содержать витамины и коферменты. Композиция/состав настоящего изобретения может обеспечивать безопасную композицию/состав ПЭА с одним или более натуральными ингредиентами с повышенными или синергическими эффектами по сравнению с самим ПЭА при лечении нейропатической боли.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение композиции/состава, содержащего синергическую комбинацию ПЭА вместе по меньшей мере с природным ингибитором ГАЖК для того, чтобы избежать побочных эффектов, связанных с синергическими ингибиторами ГАЖК.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение композиции/состава, содержащего синергическую комбинацию ПЭА вместе по меньшей мере с природным ингибитором ГАЖК и другими активными ингредиентами, выбранными из витаминов, коферментов или их комбинации.

В одном предпочтительном варианте реализации описана композиция/состав, содержащий ПЭА в микронизированной или немикронизированной форме. Композиция/состав содержит по меньшей мере один природный ингибитор ГАЖК. Композиция/состав необязательно содержит витамины или коферменты.

В предпочтительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию/состав для лечения нейропатической боли, причем указанная композиция/состав содержит синергическую комбинацию ПЭА по меньшей мере с одним из природного ингибитора ГАЖК и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Указанная композиция/состав необязательно содержит витамины или коферменты.

В предпочтительном аспекте отношение ПЭА:природные ингибиторы ГАЖК находится в диапазоне от 99:1 до 50:50. В более предпочтительном аспекте отношение ПЭА: ингибитор ГАЖК составляет 84:15.

Фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения содержит ПЭА в микронизированной или немикронизированной форме. Количество ПЭА в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 35 до 80 мас.% композиции/состава. В варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 45 до 80 мас.%. В другом варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 50 до 80 мас.%. Еще в одном варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 60 до 80 мас.%. Еще в одном варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 65 до 80 мас.%. Еще в одном варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 70 до 80 мас.%. Еще в одном дополнительном варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 75 до 80 мас.%.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения содержит ПЭА в микронизированной или немикронизированной форме, причем количество ПЭА в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 150 мг до 2400 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения содержит по меньшей мере один природный ингибитор ГАЖК, выбранный из мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, биоханина А, генистеина, даидзеина. Количество природного ингибитора ГАЖК в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 0,5 до 40 мас.% композиции/состава. В варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 1 до 40 мас.%. В варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 10 до 40 мас.%. В варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 20 до 40 мас.%. В дополнительном варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 30 до 40 мас.%.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения содержит по меньшей мере один природный ингибитор ГАЖК, выбранный из мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, биоханина А, генистеина, даидзеина, причем количество природного ингибитора ГАЖК в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 2 до 2722 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения необязательно содержит витамины, коферменты или их комбинацию.

Витамины выбирают из метилкобаламина, цианокобаламина, бенфотиамина или их комбинации. Количество витаминов в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 0,01 до 30 мас. % композиции/состава. Количество витаминов в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 0,1 до 200 мг на стандартную дозу.

Коферменты выбирают из убидекаренона, тиамин пиродифосфата, флавинадениндинуклеотида или их комбинации. Количество коферментов в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения

тения находится в диапазоне от 10 до 40 мас.% композиции/состава. Количество коферментов в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 50 до 200 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения может быть составлен в виде таблеток, капсул, гранул, порошка, саше, суспензии, раствора, составов с регулируемым высвобождением, местных составов и т.д.

Составы настоящего изобретения содержат подходящие вспомогательные вещества, такие как разбавители, дезинтегрирующие вещества, связующие, солюбилизующие средства, смазывающие вещества, способствующие скольжению вещества, растворители и т.д.

Разбавители выбирают из микрокристаллической целлюлозы, лактозы (безводной/ моногидрата/ высушенной распылением), крахмала, порошка целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, альгината аммония, карбоната кальция, лактата кальция, двухосновного фосфата кальция (безводного/ двухосновного дегидрата/трехосновного), силиката кальция, сульфата кальция, ацетата целлюлозы, прессованного сахара, сахарной пудры, кукурузного крахмала, желатинизированного крахмала, декстратов, декстрина, декстрозы, эритрита, этилцеллюлозы, фруктозы, фумаровой кислоты, глицерилпальмитостеарата, изомальта, каолина, лактитола, карбоната магния, оксида магния, мальтодекстрина, мальтозы, маннита, среднепочечных триглицеридов, полидекстрозы, полиметакрилатов, симетикона, альгината натрия, хлорида натрия, сорбита, стерилизуемого маиса, сахарозы, сахарных шариков, сульфобутилэфира- β -циклодекстрина, талька, трагаканта, трегалозы, ксилита или подобного. Количество разбавителя в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 5 до 50 мас.% композиции/состава.

Дезинтегрирующее средство выбирают из кроскармеллозы натрия, кросповидона, карбоксиметилцеллюлозы (натрия/ кальция), натрия крахмала гликолята, альгиновой кислоты, альгината кальция, порошка целлюлозы, хитозана, коллоидного диоксида кремния, кукурузного крахмала, докузата натрия, глицина, гуаровой камеди, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, алюмосиликата магния, метилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, полакрилина калия, повидона, альгината натрия, желатинизированного крахмала или подобного. Количество дезинтегрирующего средства в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 0,5 до 10 мас.% композиции/состава.

Связующее выбирают из гипромеллозы, крахмала, гуммиарабика, агара, альгиновой кислоты, карбоната кальция, лактата кальция, карбомеров, карбоксиметилцеллюлозы натрия, каррагенана, ацетатфталата целлюлозы, камеди рожкового дерева, хитозана, коповидона, кукурузного крахмала, желатинизированного крахмала, хлопкового масла, декстратов, декстрина, декстрозы, этилцеллюлозы, желатина, глицерилбегената, гуаровой камеди, гидрированного растительного масла I типа, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, инулина, лактозы, жидкой глюкозы, гипромеллозы с низкой степенью замещения, алюмосиликата магния, мальтодекстрина, мальтозы, метилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, пектина, полксамера, поликарбофила, полидекстрозы, полиэтиленоксида, полиметакрилатов, повидона, альгината натрия, стеариновой кислоты, сахарозы, подсолнечного масла, трикаприлина, витамина E полиэтиленгликоля сукцината, зеина или подобного. Количество связующего в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 0,1 до 10 мас.% композиции/состава.

Солюбилизующее средство выбирают из полисорбата 80, лаурилсульфата натрия, анионного эмульгирующего воска, неионного эмульгирующего воска, глицерил моноолеата, фосфолипидов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, производных полиоксиэтилен касторового масла, сложных эфиров полиоксиэтилена, сорбитана и жирных кислот, стеаратов полиоксиэтилена, полиоксилглицеридов, сложных эфиров сорбитана, триэтилцитрата, витамина E полиэтиленгликоля сукцината, микрокристаллической целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, диэтанолamina, пальмитостеарата этиленгликоля, моностеарата глицерина, гипромеллозы, сукцината ацетата гипромеллозы, лецитина, алкиловых эфиров полиэтилена, оксида алюминия, поли(метилвинилэфира/малеинового ангидрида), карбоната кальция, кросповидона, циклодекстринов, фруктозы, гидроксипропилбетадекса, олеилового спирта, повидона, бензалкония хлорида, бензетония хлорида, бензилового спирта, бензилбензоата, хлорида цетилпиридиния, инулина, меглумина, полксамера, пирролидона, бикарбоната натрия, крахмала, стеариновой кислоты, сульфобутилэфира- β -циклодекстрина, трикаприлина, триолеина, докузата натрия, глицина, спирта, самоэмульгирующегося глицерил моноолеата, катионного бензетония хлорида, цетримиды, ксантановой камеди, лауриновой кислоты, миристилового спирта, бутилпарабена, этилпарабена, метилпарабена, пропилпарабена, сорбиновой кислоты или подобного. Количество солюбилизующего средства в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 0,25 до 15 мас.% композиции/состава.

Смазывающее вещество выбирают из стеарата магния, стеарата цинка, стеарата кальция, моностеарата глицерина, глицерилбегената, глицерилпальмитостеарата, гидрированного касторового масла, гидрированного растительного масла I типа, легкого минерального масла, лаурилсульфата магния, среднепочечных триглицеридов, минерального масла, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, по-

локсамера, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, хлорида натрия, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, талька, бензоата калия или подобного. Количество смазывающего вещества в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 1 до 10 мас.% композиции/состава.

Способствующее скольжению вещество выбирают из коллоидного диоксида кремния, талька, трехосновного фосфата кальция, порошка целлюлозы, гидрофобного коллоидного диоксида кремния, оксида магния, силиката магния, трисиликата магния, диоксида кремния или подобного. Количество способствующего скольжению вещества в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения находится в диапазоне от 1 до 10 мас.% композиции/состава.

Растворитель выбирают из воды, спирта, изопропилового спирта, пропиленгликоля, миндального масла, бензилового спирта, бензилбензоата, бутиленгликоля, диоксида углерода, касторового масла, кукурузного масла (маиса), хлопкового масла, дибутилфталата, диэтилфталата, диметилового эфира, альбумина, диметилфталата, диметилсульфоксида, диметилацетамида, этилацетата, этиллактата, этилолеата, глицерина, гликофуrolа, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, легкого минерального масла, среднецепочечных триглицеридов, метиллактата, минерального масла, моноэтаноламина, октилодекана, оливкового масла, арахисового масла, полиэтиленгликоля, полиоксила 35 касторового масла, пропиленкарбоната, пирролидона, сафлорового масла, кунжутного масла, соевого масла, подсолнечного масла, триацетина, трикаприлана, триэтаноламина, триэтилцитрата, триолеина, смешивающихся с водой растворителей или подобного.

Количество растворителя в фармацевтической композиции/составе настоящего изобретения используется в достаточном количестве.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическую композицию/состав составляют для перорального введения. В частности, твердые фармацевтические композиции, например, могут быть в виде таблеток, капсул, пилюль, твердых капсул, заполненных жидкостями или твердыми веществами, мягких капсул, саше, порошков, гранул, суспензий, растворов или составов с регулируемым высвобождением.

Разработка фармацевтических композиций или составов, где один или более ингредиентов получают из природных источников, создает проблемы для составителя. Такие проблемы включают обеспечение лекарственной формы подходящего размера, содержащей эффективное количество активных ингредиентов. Проблемы также включают обеспечение стабильных составов, при этом сохраняя желаемые фармакокинетические свойства. Как понимается в настоящее время, синтетические ингибиторы ГАЖК не одобрены для терапевтического использования ни в одной из стран ни одним из органов по контролю за оборотом лекарственных средств. Настоящее изобретение обеспечивает стабильные и терапевтически эффективные композиции и составы, содержащие ПЭА и один или более натуральных ингредиентов.

Некоторые типичные композиции /составы настоящего изобретения описаны ниже.

Композиция/состав 1:

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	35-80
2.	Один природный ингибитор ГАЖК	0,5-40

Композиция/состав 2:

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	35-80
2.	Два природных ингибитора ГАЖК	0,5-40

Композиция/состав 3:

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	35-80
2.	Природный (е) ингибитор (ы) ГАЖК	0,5-40
3.	Витамин	0,01-30

Композиция/состав 4:

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	35-80
2.	Природный (е) ингибитор (ы) ГАЖК	0,5-40
3.	Кофермент	10-40

Композиция/состав 5:

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	35-80
2.	Природный(е) ингибитор(ы) ГАЖК	0,5-40
3.	Витамин	0,01-30
4.	Кофермент	10-40

Композиция/состав 6:

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	35-80
2.	Два природных ингибитора ГАЖК	0,5-40
3.	Витамин	0,01-30
4.	Кофермент	10-40

Общий способ получения составов настоящего изобретения:

1. Взвесить точно все ингредиенты в отдельных контейнерах.
2. Просеять ранее взвешенные ПЭА, природный(е) ингибитор(ы) ГАЖК, разбавитель(и) и дезинтегрирующее(ие) средство(а) по отдельности через сито №40.
3. Смешать содержимое стадии 2 в высокоскоростном смесителе-грануляторе (ВСГ) при помощи мешалки с низкой скоростью.
4. Получение связующего раствора: В отдельном контейнере взвесить связующее(ие) средство(а) и солубилизирующее(ие) средство(а) и растворить их в растворителе(ях) и добавить второй (ые) природный (е) ингибитор (ы) ГАЖК (при наличии) в тот же раствор.
5. Добавить связующий раствор на стадию 3 в ВСГ при низкой скорости мешалки.
6. Просеять и высушить полученную гранулированную влажную массу в сушилке с кипящим слоем при 50°C+5°C, пока уровень сухости (LOD) смеси не снизится до менее чем 1,5% мас./мас.
7. Просеять полувысушенные гранулы через сито №20 и сито №30.
8. Просеять ранее взвешенные смазывающее(ие) вещество(а) или способствующее(ие) скольжению вещество(а) по отдельности через сито №40 и смешать со стадией 7.
9. Заполнить и запаять смесь в ГПМЦ оболочках капсул.
10. Перенести заполненные капсулы в бункер машины полировки и визуального осмотра для удаления частиц порошка, прилипших к оболочкам капсул.

Примеры

Следует понимать, что вышеуказанные примеры представлены лишь для иллюстрации настоящего изобретения. Могут быть осуществлены некоторые модификации используемых изделий и/или способов и все еще можно достичь целей настоящего изобретения. Такие модификации рассматриваются в объеме заявленного изобретения.

Пример 1

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./ масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	66,67
2	Природный ингибитор ГАЖК (даидзеин)	50	11,11
3	МКЦ рН 101	45,5	10,11
4	Кроскармеллоза натрия	15	3,33
Связующий раствор			

5	ПВП К-30	5	1,11
6	Полисорбат 80	10	2,22
7	ИПС	достаточное количество	
8	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
9	Стеарат магния	10	2,22
10	Тальк	4	0,89
11	Стеарат цинка	6	1,33
12	Коллоидный диоксид кремния	4,5	1,00
Средняя масса		450	100,00

Пример 2

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./ масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	60,00
2	Природный ингибитор ГАЖК (мирицетин)	100	20,00
3	Моногидрат лактозы	45,5	9,10
4	Кросповидон	15	3,00
Связующий раствор			
5	Гипромеллоза	5	1,00
6	Полисорбат 80	10	2,00
7	ИПС	достаточное количество	
8	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
9	Стеарат магния	10	2,00
10	Тальк	4	0,80
11	Стеарат цинка	6	1,20
12	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,90
Средняя масса		500	100,00

Пример 3

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./ масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	66,67
2	Природный ингибитор ГАЖК (изорамнетин)	50	11,11
3	МКЦ рН 102	45,5	10,11
4	Кроскармеллеза натрия	15	3,33
Связующий раствор			
5	ПВП К-30	5	1,11
6	Лаурилсульфат натрия	10	2,22
7	ИПС	достаточное количество	
8	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
9	Стеарат магния	10	2,22
10	Тальк	4	0,89
11	Стеарат цинка	6	1,33
12	Коллоидный диоксид кремния	4,5	1,00
Средняя масса		450	100,00

Пример 4

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./ масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	60,00
2	Природный ингибитор ГАЖК (кемпферол)	100	20,00
3	Маннит	45,5	9,10
4	Натрия крахмала гликолят	15	3,00
Связующий раствор			
5	ПЕП К-30	5	1,00
6	Полисорбат 80	10	2,00
7	ИПС	достаточное количество	
8	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
9	Стеарат магния	10	2,00
10	Тальк	4	0,80
11	Стеарат цинка	6	1,20
12	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,90
Средняя масса		500	100,00

Пример 5

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./ масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	46,15
2	Природный ингибитор ГАЖК (пристимерин)	250	38,46
3	МКЦ рН 102	45,5	7,00
4	Кроскармелеза натрия	15	2,31
Связующий раствор			
5	Гипромеллоза	5	0,77
6	Полисорбат 80	10	1,54
7	ИПС	достаточное количество	
8	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
9	Стеарат магния	10	1,54
10	Тальк	4	0,62
11	Стеарат цинка	6	0,92
12	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,69
Средняя масса		650	100,00

Пример 6

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс. / масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	60,00
2	Природный ингибитор ГАЖК (Биоханин)	100	20,00
3	Моногидрат лактозы	45,5	9,10
4	Кросповидон	15	3,00
Связующий раствор			
5	ПВП К-30	5	1,00
6	Лаурилсульфат натрия	10	2,00
7	ИПС	достаточное количество	
8	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
9	Стеарат магния	10	2,00
10	Тальк	4	0,80
11	Стеарат цинка	6	1,20
12	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,90
	Средняя масса	500	100,00

Пример 7

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс. / /масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	75,0
2	Природный ингибитор ГАЖК (генистеин)	4	1,0
3	МКЦ рН 101	41,5	10,38
4	Кроскармеллоза натрия	15	3,75
Связующий раствор			
5	ПВП К-30	5	1,25
6	Полисорбат 80	10	2,50
7	ИПС	достаточное количество	
8	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
9	Стеарат магния	10	2,50
10	Тальк	4	1,0
11	Стеарат цинка	6	1,50
12	Коллоидный диоксид кремния	4,5	1,13
	Средняя масса	400	100,00

Пример 8

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс. / масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	66,67
2	Природный ингибитор ГАЖК (даидзеин)	50	11,11
3	МКЦ рН 101	41,5	9,22
4	Кроскармеллеза натрия	15	3,33
Связующий раствор			
5	ПВП К-30	5	1,11
6	Полисорбат 80	10	2,22

7	Природный ингибитор ГАЖК (генистеин)	4	0,89
8	ИПС	достаточное количество	
9	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
10	Стеарат магния	10	2,22
11	Тальк	4	0,89
12	Стеарат цинка	6	1,33
13	Коллоидный диоксид кремния	4,5	1,00
	Средняя масса	450	100,00

Пример 9

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./ масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	54,55
2	Природный ингибитор ГАЖК (мирицетин)	100	18,18
3	Природный ингибитор ГАЖК (изорамнетин)	50	9,09
4	Дикальция фосфат	45,5	8,27
5	Натрия крахмала гликолят	15	2,73
Связующий раствор			
6	Гипромеллоза	5	0,91
7	Полисорбат 80	10	1,82
8	ИПС	достаточное количество	
9	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
10	Стеарат магния	10	1,82
11	Тальк	4	0,73
12	Стеарат цинка	6	1,09
13	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,82
	Средняя масса	550	100,00

Пример 10

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/стандартную дозу	% масс./ масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	54,55
2	Природный ингибитор ГАЖК (кемпферол)	100	18,18
3	Природный ингибитор ГАЖК (пристимерин)	50	9,09
4	Дикальция фосфат	45,5	8,27
5	Кроскармелеза натрия	15	2,73
Связующий раствор			
6	ПВП К-30	5	0,91
7	Полисорбат 80	10	1,82
8	ИПС	достаточное количество	
9	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
10	Стеарат магния	10	1,82
11	Тальк	4	0,73
12	Стеарат цинка	6	1,09
13	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,82
	Средняя масса	550	100,00

Пример 11

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./ масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	60,0
2	Природный ингибитор ГАЖК (биоханин)	100	20,0
3	Природный ингибитор ГАЖК (генистеин)	4	0,80
4	Маннит	41,5	8,30
5	Натрия крахмала гликолят	15	3,0
Связующий раствор			
6	ПВП К-30	5	1,0
7	Лаурилсульфат натрия	10	2,0
8	ИПС	достаточное количество	
9	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
10	Стеарат магния	10	2,0
11	Тальк	4	0,80
12	Стеарат цинка	6	1,20
13	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,90
	Средняя масса	500	100,00

Пример 12

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./ масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	66,67
2	Природный ингибитор ГАЖК (даидзеин)	50	11,11
3	Маннит	41,4	9,20
4	Кроскармеллоза натрия	15	3,33
Связующий раствор			
5	ПВП К-30	5	1,11
6	Полисорбат 80	10	2,22
7	Природный ингибитор ГАЖК (генистеин)	4	0,89
8	Витамин (метилкобаламин)	0,1	0,02
9	ИПС	достаточное количество	
10	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
11	Стеарат магния	10	2,22
12	Тальк	4	0,89
13	Стеарат цинка	6	1,33
14	Коллоидный диоксид кремния	4,5	1,00
	Средняя масса	450	100,00

Пример 13

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс. / масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	66,67
2	Природный ингибитор ГАЖК (даидзеин)	50	11,11
3	МКЦ рН 101	37,5	8,33
4	Кроскармеллоза натрия	15	3,33
Связующий раствор			
5	Гипромеллоза	5	1,11
6	Полисорбат 80	10	2,22
7	Природный ингибитор ГАЖК (генистеин)	4	0,89
8	Витамин (цианокобаламин)	4	0,89
9	ИПС	достаточное количество	
10	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
11	Стеарат магния	10	2,22
12	Тальк	4	0,89
13	Стеарат цинка	6	1,33
14	Коллоидный диоксид кремния	4,5	1,00
Средняя масса		450	100,00

Пример 14

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс. / масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	60,00
2	Природный ингибитор ГАЖК (даидзеин)	50	10,00
3	Кофермент (убидекаренон)	50	10,00
4	Моногидрат лактозы	41,5	8,30
5	Натрия крахмала гликолят	15	3,00
Связующий раствор			
6	ПВП К-30	5	1,00
7	Полисорбат 80	10	2,00
8	Природный ингибитор ГАЖК (генистеин)	4	0,80
9	ИПС	достаточное количество	
10	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
11	Стеарат магния	10	2,00
12	Тальк	4	0,80
13	Стеарат цинка	6	1,20
14	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,90
Средняя масса		500	100,00

Пример 15

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	300	60,00
2	Природный ингибитор ГАЖК (даидзеин)	50	10,00
3	Кофермент (тиаминпирофосфат)	50	10,00
4	МКЦ рН 101	41,5	8,30
5	Кроскармеллоза натрия	15	3,00
Связующий раствор			
6	ПВП К-30	5	1,00
7	Полисорбат 80	10	2,00
8	Природный ингибитор ГАЖК (генистеин)	4	0,80
9	ИПС	достаточное количество	
10	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
11	Стеарат магния	10	2,00
12	Тальк	4	0,80
13	Стеарат цинка	6	1,20
14	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,90
	Средняя масса	500	100,00

Пример 16

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	600	80
2	Природный ингибитор ГАЖК (даидзеин)	50	6,67
3	МКЦ рН 101	46,5	6,20
4	Кроскармеллоза натрия	10	1,33
Связующий раствор			
5	Природный ингибитор ГАЖК (генистеин)	4	0,53
6	ПВП К-30	5	0,67
7	Полисорбат 80	10	1,33
8	ИПС	достаточное количество	
9	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
10	Стеарат магния	10	1,33
11	Тальк	4	0,53
12	Стеарат цинка	6	0,80
13	Коллоидный диоксид кремния	4,5	0,60
	Средняя масса	750	100,00

Пример 17

№ п/п	Ингредиенты	мг от стандартного содержания/ стандартную дозу	% масс./масс.
Внутригранулярные ингредиенты			
1	Микронизированный ПЭА	150	35,71
2	Природный ингибитор ГАЖК (даидзеин)	75	17,86
3	МКЦ рН 101	70,5	16,79
4	Кроскармеллеза натрия	10	2,38
Связующий раствор			
5	Природный ингибитор ГАЖК (генистеин)	75	17,86
6	ПВП К-30	5	1,19
7	Полисорбат 80	10	2,38
8	ИПС	достаточное количество	
9	Вода	достаточное количество	
Внегранулярные ингредиенты			
11	Стеарат магния	10	2,38
12	Тальк	4	0,95
13	Стеарат цинка	6	1,43
14	Коллоидный диоксид кремния	4,5	1,07
	Средняя масса	420	100

Исследование стабильности

Пример 18. Исследование стабильности и растворимости состава примера 1.

Условие стабильности: ускоренный тест на стабильность: 40°C, 75% относительной влажности.

№ п/п	Длительность исследования		Начало	1 месяц	3 месяца	6 месяца
	ТЕСТ	Требования				
1.0	Описание	Белый-не совсем белый окрашенный гранулированный порошок, заполненный в твердые ГИМЦ основные капсулы, имеющие красные колпачки и красный корпус.	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.0	Средняя масса капсул	550 ± 7,5%	551,2 мг	559,3 мг	551,4 мг	552,6 мг

3.0	Масса нетто содержимого	450 ± 7,5%	447,3 мг	448,1 мг	450,9 мг	451,7 мг
4.0	Время разложения	Не более 30 минут	2-4 минуты	4-5 минут	4-5 минут	4-5 минут
5.0	Анализ					
5.1	Анализ ПЭА	От 90,0% до 110,0% заявленного на этикетке	99,1%	100,7%	101,3%	99,5%
5.2	Анализ даидзеина	От 90,0% до 110,0% заявленного на этикетке	101,5%	101,3%	100,1%	98,6%
6.0	Растворение (за 60 минут)					
6.1	Растворение ПЭА	Не менее 70% за 60 минут	92,1%	95,1%	93,3%	91,3%
6.2	Растворение даидзеина	Не менее 70% за 60 минут	89,6%	90,6%	89,1%	92,2%

Пример 19. Исследование стабильности и растворимости состава примера 7.

Условие стабильности: ускоренный тест на стабильность: 40°C, 75% относительной влажности.

№ п/	Длительность исследования		Начало	1 месяц	3 месяца	6 месяца
	ТЕСТ	Требования				
1.0	Описание	Белый-не совсем белый окрашенный гранулированн ый порошок, заполненный в твердые НРМС основные капсулы,	Соответ ствует	Соотве тствует	Соотве тствует	Соотве тствует
		имеющие красные колпачки и красный корпус.				
2.0	Средняя масса капсул	500 ± 7,5%	503,5 мг	505,8 мг	504,9 мг	500,9 мг
3.0	Масса нетто содержимого	400 ± 7,5%	401,9 мг	403,8 мг	404,5 мг	400,5 мг
4.0	Время разложения	Не более 30 минут	1-2 минуты	2-3 минуты	2-3 минуты	2-3 минуты
5.0	Анализ					
5.1	Анализ ПЭА	От 90,0% до 110,0% заявленного на этикетке	99,2%	99,6%	100,3%	100,9%
5.3	Анализ генистеина	От 90,0% до 110,0% заявленного на этикетке	95,9%	98,9%	98,3%	99,9%
6.0	Растворение (за 60 минут)					
6.1	Растворение ПЭА	Не менее 70% за 60 минут	95,9%	96,3%	92,3%	94,3%
6.3	Растворение генистеина	Не менее 70% за 60 минут	88,1%	89,9%	92,3%	87,6%

Пример 20. Исследование стабильности и растворимости состава примера 8.

Условие стабильности: ускоренный тест на стабильность: 40°C, 75% относительной влажности.

№ п/п	Длительность исследования		Начало	1 месяца	3 месяца	6 месяца
	ТЕСТ	Требования				
1.0	Описание	Белый-не совсем белый окрашенный гранулированный	Соответст вует	Соответ ствует	Соответ ствует	Соответ ствует
		порошок, заполненный в твердые ГПМЦ основные капсулы, имеющие красные колпачки и красный корпус.				
2.0	Средняя масса капсул	550 ± 7,5%	555,8 мг	559,6 мг	555,3 мг	552,1 мг
3.0	Масса нетто содержимого	450 ± 7,5%	458,0 мг	452,4 мг	459,4 мг	455,8 мг
4.0	Время разложения	Не более 30 минут	3-4 минуты	3-4 минуты	3-4 минуты	4-6 минуты
5.0	Анализ					
5.1	Анализ ПЭА	От 90,0% до 110,0% LC	106,9%	107,3%	106,2%	108,2%
5.2	Анализ даидзеина	От 90,0% до 110,0% заявленного на этикетке	100,8%	100,4%	98,9%	99,0%
5.3	Анализ генистеина	От 90,0% до 110,0% заявленного на этикетке	95,6%	96,8%	94,6%	96,9%
6.0	Растворение (за 60 минут)					
6.1	Растворение ПЭА	Не менее 70% за 60 минут	99,0%	91,8%	100,7%	100,2%
6.2	Растворение даидзеина	Не менее 70% за 60 минут	88,8%	85,4%	94,0%	94,8%
6.3	Растворение генистеина	Не менее 70% за 60 минут	80,1%	88,5%	89,6%	95,9%

Пример 21. Исследование на животных.

Защитный эффект синергической комбинации или композиции/состава, содержащего ПЭА и другие натуральные ингредиенты, против индуцированной оксалиплатином периферической нейропатии у крыс.

Система испытаний и содержание животных:

виды: крыса (*Rattus norvegicus*);

линия: вистар; пол: самцы/самки;

число животных: 54 животных (n=6 на группу);

условия помещения для животных:

освещение: 12/12 часовой цикл дня и ночи;

температура: 25±2°C;

относительная влажность: 30-70%.

Температуру и относительную влажность записывали трижды в день.

Во время экспериментов стандартный сертифицированный пелетированный корм для крыс (изготовленный Keval Sales Corporation, Ваходара) и питьевую воду, обработанную обратным осмосом) давали в неограниченном количестве всем животным.

Экспериментальная процедура.

В исследовании пятьдесят четыре (54) крысы разделили в общем на девять (09) групп. Группа 1 служила в качестве нормального контроля, группа 2 служила в качестве контроля заболевания, группа 3, группа 4 и группа 5 служили в качестве компонента (А, В и С), группа 6, группа 7 и группа 8 служили в качестве состава тестового лекарственного средства, тогда как группа 9 служила в качестве эталонной

группы. Для этих исследований использовали следующие комбинации.

Таблица 1 представляет различные варианты лечения для соответствующих групп.

Таблица 1

№ п/п	Группа	Число животных	Тестовое лекарственное средство
1	G1	6	Нормальный контроль
2	G2	6	Контроль заболевания
3	G3	6	ПЭА (60 мг/кг, перорально)
4	G4	6	Даидзеин (10 мг/кг, перорально)
5	G5	6	Генистеин (0,8 мг/кг, перорально)
6	G6	6	ПЭА (60 мг/кг, перорально)+даидзеин (10 мг/кг, перорально) (Пример 1)
7	G7	6	ПЭА (60 мг/кг, перорально)+генистеин (0,8 мг/кг, перорально) (Пример 7)
8	G8	6	ПЭА (60 мг/кг, перорально)+даидзеин (10 мг/кг, перорально)+генистеин (0,8 мг/кг, перорально) (Пример 8)
9	G9	6	Прегабалин (20 мг/кг, перорально)

Группа 1 получала среду (0,25% мас./об. КМЦ натрия) перорально (р.о.) в течение трех последовательных дней (дни 1, 2 и 3). Группа 2 - группа 8 получали тестовые лекарственные средства, тогда как группа 9 получала прегабалин перорально (р.о.) в день-1, день-2 и день-3. Всем группам лечения (группам 2-9) вводили оксалиплатин (12 мг/кг, интраперитонеально) на день-3 за 2 ч до введения тестового лекарственного средства. Через 24 ч после введения оксалиплатина группы, которых лечили, а также группу нормального контроля оценивали при помощи метода холодовой гипералгезии.

Метод холодовой гипералгезии (метод погружения хвоста): в методе погружения хвоста воду поддерживали при низкой (0-4°C) температуре. Хвост крысы погружали в холодную воду и длительность (время в секундах) погружения хвоста записывали, пока хвост не вынимали из воды. Использовали время 20 с. Снижение времени контакта хвоста с холодной водой было показателем боли, тогда как более длительное время контакта отмечали как антиаллодический эффект.

Таблица 2. Влияние введения "тестовой композиции/состава" на индуцированную оксалиплатином периферическую нейропатию у крыс (метод холодовой гипералгезии)

Группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Метка животного	Нормальный контроль	Контроль заболевания	ПЭА (60 мг/кг)	Даидзеин (10 мг/кг)	Генистеин (0,8 мг/кг)	ПЭА (60 мг/кг)+даидзеин (10 мг/кг)	ПЭА (60 мг/кг)+генистеин (0,8 мг/кг)	ПЭА (60 мг/кг)+даидзеин (10 мг/кг)+генистеин (0,8 мг/кг)	Прегабалин (20 мг/кг)
1	20,00	16,00	11,32	8,55	7,68	17,13	16,93	18,87	17,20
2	20,00	14,81	11,55	8,00	7,15	17,13	16,93	18,87	20,00
3	20,00	6,19	10,85	8,98	7,23	17,13	16,93	18,87	20,00
4	20,00	5,66	10,97	7,95	7,68	17,13	16,93	18,87	19,95
5	20,00	4,05	11,44	8,12	7,68	17,13	16,93	18,87	18,37
6	20,00	3,78	10,75	8,05	7,68	17,13	16,93	18,87	20,00
Среднее (секундам)	20,00	8,42	11,15	8,28	7,52	17,13	16,93	18,87	19,25
%			55,73	41,38	37,58	85,65	84,65	94,35	96,27

Таблица 3. Влияние введения "тестовой композиции/состава" на индуцированную оксалиплатином периферическую нейропатию у крысы

Группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Название группы (эффективная доза для чело-века/сутки)	Нормальный контроль	Контроль заболелвания	ПЭА (600 мг)	Даидзеин (100 мг)	Генистеин (8 мг)	ПЭА (600 мг) + даидзеин (100 мг)	ПЭА (600 мг) + генистеин (8 мг)	ПЭА (600 мг) + даидзеин (100 мг) + генистеин (8 мг)	Прегабалин (200 мг)
День 0	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
День 4	20,00	8,42	11,15	8,28	7,52	17,13	16,93	18,87	19,25
§			55,73	41,38	37,58	85,65	84,65	94,35	96,27

Результат и обсуждение: в этом испытании оксалиплатин (12 мг/кг) вводили крысам посредством интраперитонеальной инъекции. После интраперитонеальной инъекции оксалиплатина было значительное снижение задержки вытаскивания хвоста в группе контроля заболелвания. Во всех группах лечения или отдельно, или в комбинации, периоды задержки вытаскивания хвоста значительно увеличивались по сравнению с группой контроля заболелвания. Это показывает, что лечения были эффективными против периферической невралгии, индуцированной инъекцией оксалиплатина. Эффект групп лечения 6-8 был сравним с эффектом стандартного лекарственного средства прегабалина, как показано в табл. 2-3.

Вывод: на основании вышеуказанных экспериментов, когда крыс лечили только при помощи ПЭА, даидзеина или генистеина (т.е. группы 3-5), по сравнению с ПЭА+даидзеин, ПЭА+генистеин и ПЭА+даидзеин+генистеин (т.е. группы 6-8), последние, как было обнаружено, являются более эффективными при лечении индуцированной оксалиплатином нейропатической боли у крыс при определенных уровнях доз.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано и показано со ссылкой на некоторые конкретные варианты его реализации, специалисты в данной области техники поймут, что могут быть осуществлены различные доработки, изменения, модификации, замещения, удаления или добавления процедур и протоколов без выхода за рамки сущности и объема настоящего изобретения. Например, эффективные дозировки, отличные от конкретных доз, указанных в настоящем документе выше, могут быть пригодными в результате изменений восприимчивости млекопитающего, которого лечат от каких-либо симптомов при помощи соединений настоящего изобретения, указанных выше. Конкретные наблюдаемые фармакологические реакции могут изменяться согласно и в зависимости от выбранных конкретных активных веществ или того, присутствовали ли фармацевтические носители, а также типа состава и используемого режима введения, и такие предполагаемые изменения или отличия в результатах рассматриваются согласно целям и осуществлению на практике настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение определено объемом формулы изобретения, которая следует ниже, и что такую формулу изобретения следует интерпретировать настолько широко, насколько это возможно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая пальмитоилэтаноламид (ПЭА) и один или более природных ингибиторов гидролазы амидов жирных кислот (ГАЗК), в которой природный ингибитор ГАЗК выбран из мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, биоханина А, генистеина, даидзеина или их комбинации.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой количество ПЭА находится в диапазоне от 35 до 80 мас.% композиции.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой количество природного ингибитора ГАЗК находится в диапазоне от 0,5 до 40 мас.% композиции.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой природный ингибитор ГАЗК выбран из даидзеина, генистеина или их комбинации.

5. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая витамины, коферменты или их комбинацию.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой витамины выбраны из метилкобаламина, циано-

кобаламина, бенфотиамина или их комбинации; а коферменты выбраны из убидекаренона, тиаминпирофосфата, флавинадениндинуклеотида или их комбинации.

7. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой количество витаминов находится в диапазоне от 0,01 до 30 мас.% композиции.

8. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой количество коферментов находится в диапазоне от 10 до 40 мас.% композиции.

9. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из разбавителя, дезинтегрирующего вещества, связующего, солибилизирующего средства, смазывающего вещества, способствующего скольжению вещества или растворителя.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой количество разбавителя находится в диапазоне от 5 до 50 мас.% композиции, дезинтегрирующее вещество находится в диапазоне от 0,5 до 10 мас.% композиции, связующее находится в диапазоне от 0,1 до 10 мас.% композиции, солибилизирующее средство находится в диапазоне от 0,25 до 15 мас.% композиции, смазывающее вещество находится в диапазоне от 1,0 до 10 мас.% композиции, способствующее скольжению вещество находится в диапазоне от 1,0 до 10 мас.% композиции или растворитель находится в достаточном количестве.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, причем композиция находится в форме таблетки, капсулы, саше, пилюли, твердой капсулы, заполненной жидкостью или твердым веществом, мягкой капсулы, порошка, гранулы, суспензии, раствора или состава с регулируемым высвобождением.

13. Способ получения фармацевтической композиции по п.1, включающий:

- a) точное взвешивание всех ингредиентов в отдельных контейнерах;
- b) просеивание ранее взвешенных ПЭА, природного(ых) ингибитора(ов) ГАЖК, разбавителя(ей) и дезинтегрирующего(их) средства(средств) по отдельности;
- c) смешивание содержимого стадии b;
- d) получение связующего раствора в отдельном контейнере и добавление его на стадию c и просеивание тестообразной массы с получением гранул;
- e) сушку полученных гранул, пока уровень сухости (LOD) не снизится до менее чем 1,5% мас./мас.,
- f) просеивание полувысушенных гранул через подходящее сито,
- g) просеивание ранее взвешенного(ых) смазывающего(их) вещества(веществ) или способствующего(их) скольжению вещества(веществ) по отдельности через подходящее сито и добавление на стадию f.

