

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035709**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.07.29**

(21) Номер заявки  
**201891752**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.08.31**

(51) Int. Cl. *A61K 31/164* (2006.01)  
*A61K 31/352* (2006.01)  
*A61K 31/593* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЕЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

---

(31) **201721031443**

(32) **2017.09.05**

(33) **IN**

(43) **2019.03.29**

(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  
GUREL A. et al., Effects of vitamin D on kidney histology and trpv1 channels in doxorubicin-induced nephropathy. Int J Clin Exp Med, 2015, vol. 8 (8), p. 13548-13555, реферат  
EP-A1-3130336  
RU-C2-2498636  
WO-A1-2016146453  
WO-A1-2007009997

---

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции/составу для улучшения состояния при хронической почечной недостаточности (ХПН), вызванной воспалением и/или недостаточной экспрессией клото, или предотвращения ее развития. Более конкретно, изобретение относится к композиции/составу, содержащему синергическую комбинацию пальмитоилэтаноламида (ПЭА), холекальциферола и одного или нескольких природных ингредиентов. Изобретение также обеспечивает различные составы и способы их получения.

**B1**

**035709**

**035709**

**B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции/составу для улучшения состояния при хронической почечной недостаточности (ХПН), вызванной воспалением и/или недостаточной экспрессией клото, или предотвращения ее прогрессирования. Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции/составу, содержащему синергическую комбинацию пальмитолэтананоламида (ПЭА), холекальциферола и одного или более природных ингредиентов. Настоящее изобретение также обеспечивает различные составы и способы их получения.

### Уровень техники

Болезни почек длятся всю жизнь пациента и при прогрессировании с некоторой частотой иногда в конечном итоге приводят к терминальной стадии почечной недостаточности.

При почечной недостаточности происходит снижение скорости клубочковой фильтрации и почки не могут поддерживать гомеостаз крови. Гомеостатический баланс воды, натрия, калия, кальция и других солей больше невозможен, и азотсодержащие шлаки не выводятся. Удержание воды вызывает отек, и поскольку концентрация ионов водорода повышается, развивается ацидоз. Азотсодержащие шлаки накапливаются, и в крови и ткани развивается состояние, называемое уремией. Уремические токсины могут быть определены как растворенные вещества, которые:

- (i) обычно выводятся здоровыми почками;
- (ii) накапливаются постепенно при развитии почечной недостаточности, так что их концентрация повышается; и
- (iii) ингибируют различные физиологические и биохимические функции.

В целом, это вносит вклад в сложный комплекс клинических симптомов, которые составляют уремический синдром. Примеры уремических токсинов включают, но без ограничения, аммиак, мочевины, креатинин, фенолы, индолы и молекулы со средней молекулярной массой. Более конкретно, при уремии концентрация креатинина в сыворотке крови, азота мочевины крови (АМК), мочевой кислоты и гуанидиносоединений, таких как N-метилгуанидин и гуанидиноянтарная кислота, значительно изменяется с сопутствующими нарушениями кислотно-щелочного равновесия, электролитов и влагоудержания.

Кроме того, существует несколько известных и неизвестных веществ с низкой и средней молекулярной массой, которые идентифицировали как уремические токсины, которые также накапливаются. Кроме того, в результате плохого удаления продуктов жизнедеятельности от метаболизма существуют компенсаторные и адаптивные процессы, которые осложняют состояние. При отсутствии лечения, ацидоз и уремия могут вызывать кому и, в конце концов, приводить к летальному исходу.

Креатинин служит в качестве важного маркера в отношении почечной функции. Креатинин является небелковым азотным соединением, производимым в мышцах, и является превосходным индикатором почечной функции (скорости клубочковой фильтрации), на который не влияют посторонние факторы, такие как рацион. Когда почечная болезнь прогрессирует, и почечная функция падает ниже 50% от нормального уровня, креатинин сыворотки крови начинает расти. На этой стадии первичный подход состоит в диетотерапии, где ограничено потребление белка и соли, с вспомогательной фармакотерапией. Однако когда почечная функция падает до уровня 20-30% или менее, возникает почечная недостаточность, в этот момент уровни креатинина сыворотки не будут нормализоваться при помощи диетотерапии. При почечной функции 5-10% или ниже необходим гемодиализ.

Степень прогрессирования хронической почечной недостаточности, в общем, классифицируется от 1 стадии до 5 стадии согласно классификации хронической почечной недостаточности (ХПН) (Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease 2012, The Japanese Journal of Nephrology 2012). Частота возникновения ХПН увеличивается как в развитых, так и развивающихся странах. Согласно оценке ХПН поражает 17% взрослого населения по всему миру.

ХПН диагностируют по белку в моче и скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в обычной клинической практике и оценивают при помощи оцененной GFR (оСКФ), рассчитанной при помощи концентрации креатинина (Cr) в крови на основе возраста и пола, используя японское уравнение для оценки СКФ при обычной диагностике. СКФ является индексом измерения почечной функции (способности почки выводить выделения организма в мочу), и значение становится ниже при снижении почечной функции.

На 1 стадии ХПН значение СКФ находится в нормальном диапазоне (СКФ → 90) несмотря на наличие повреждения почек.

На 2 стадии повреждение почек присутствует со значением СКФ несколько ниже нормального (60-89). На этих стадиях все еще сохраняется почечная функция практически без симптомов.

На 3 стадии ХПН повреждение почек присутствует со средним значением СКФ (30-59). На этой стадии величина оставшейся почечной функции становится недостаточной, при этом вызывая увеличение количества мочи и концентрации азота мочевины в крови и умеренную анемию. В результате, поддержание гомеостаза жидкости организма становится сложным.

На 4 стадии ХПН повреждение почек присутствует со значением СКФ (15-29). На этой стадии усиливаются симптомы 3 стадии. Констатировали, что ХПН на 1-4 стадиях называется консервативной стадией почечной недостаточности, представляющей состояние перед началом лечебного диализа.

Наконец, на 5 стадии ХПН развивается терминальная стадия почечной недостаточности, и лечебный диализ становится необходимым (СКФ<15). На этой стадии уремические симптомы становятся явными с прогрессирующим аномалиями в жидкости организма.

Роль воспаления в прогрессировании ХПН очевидна при гломерулопатиях, заболеваниях, при которых воспаление было классически признано, а также при врожденном пороке почек и мочевых путей, состояниях, при которых механическая непроходимость кишечника традиционно считалась принципиальным механизмом. Также подчеркивается потенциал некоторых цитокинов и хемокинов в качестве биомаркеров развития ХПН, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), белок, который является хемотаксическим для моноцитов типа 1 (MCP-1/CCL2), и интерлейкин-8 (IL-8/CXCL8). Воспаление является причиной развития ХПН, и ХПН характеризуется прогрессирующей потерей почечной функции, хроническим воспалением, окислительным стрессом, ремоделированием сосудов и рубцеванием клубочков и тубулоинтерстициальным рубцеванием.

Ген клото кодирует однопроходной трансмембранный белок и экспрессируется главным образом в почке. Белок клото состоит из большого внеклеточного домена, трансмембранного домена и очень короткого внутриклеточного домена (10 аминокислот). Белок клото существует в двух формах: мембранный клото и секретированный клото. Мембранный клото работает в качестве рецептора для гормона, который регулирует выделение фосфата и синтез активного витамина D в почке. Секретированный клото работает в качестве гуморального фактора с плеотропным действием, включая подавление сигналинга фактора роста, подавление окислительного стресса и регуляцию ионных каналов и транспортеров.

При ХПН дефицит клото оказывает значительное влияние на прогрессирование почечной болезни и дополнительных осложнений на почках. Уровни клото могут быть индикатором ранней стадии заболевания и прогнозировать скорость прогрессирования, и наличие и тяжесть кальциноза мягких тканей при ХПН. Устранение дефицита клото может отсрочивать прогрессирование и препятствовать развитию дополнительных осложнений на почках при ХПН. Уровни клото в моче пациентов с ХПН, как было показано, значительно снижались на очень ранней стадии и устойчиво снижались при прогрессировании ХПН [Hu M.C. et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124-136; Akimoto T. et al. The relationship between the soluble Klotho protein and the residual renal function among peritoneal dialysis patients [*Clin Exp Nephrol* 2012]. Кроме того, уровни клото в плазме, моче и почках снижались параллельно в модели ХПН на грызунах. Исследования на животных показали снижение уровней клото в плазме, моче и почках со снижением клиренса креатинина также при СКД [Hu M.C., Shi M., Zhang J. et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124-136].

Подобным образом, выведение клото с мочой человека значительно снижалось, и количество клото в моче соотносилось с оСКФ [Akimoto T., Shiizaki K., Sugase T. et al. The relationship between the soluble Klotho protein and the residual renal function among peritoneal dialysis patient [*Clin Exp Nephrol* 2012]. Кроме того, сниженное количество растворимого клото в плазме соотносилось с уменьшением оСКФ как у пациентов с ХПН [Shimamura Y., Hamada K., Inoue K. et al. Serum levels of soluble secreted alpha-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis [*Clin Exp Nephrol* 2012], так и пациентов с ТХПН при гемодиализе [Komaba H., Koizumi M., Tanaka H. et al. Effects of cinacalcet treatment on serum soluble Klotho levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism *Nephrol Dial Transplant* 2011].

Примеры основных вызывающих хроническую почечную недостаточность заболеваний включают диабетическую нефропатию, хронический нефрит (хронический гломерулонефрит), нефросклероз и подобные.

Развитие терминальной стадии почечной недостаточности вызывает очень высокий риск смертности в отсутствие лечебного диализа, который заменяет почечную функцию, или пересадки почки. В общем, рекомендуемым критерием для начала лечебного диализа является концентрация креатинина в крови 8 мг/дл или более или концентрация азота мочевины в крови 100 мг/дл или более.

Лечебный диализ представляет собой терапевтический метод для искусственной очистки крови диализом, когда выделения организма не могут быть удалены ввиду почечной недостаточности и уремии. Введение гемодиализа способствовало быстрому прогрессу в клиническом лечении почечной недостаточности и пояснения уремии. Диализ может служить в качестве пожизненной терапии для пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). Связующие для фосфатов, такие как ацетат кальция, карбонат кальция или гидроксид алюминия, обычно прописывают пациентам с уремией, получающим диализ, для снижения повышенных уровней фосфатов. В общем, однако, диализ является очень дорогостоящим, неудобным, времязатратным и может иногда давать один или более побочных эффектов. При успешной пересадке почки пациент может жить более нормальной жизнью с меньшим числом длительных затрат. Однако также существуют высокие затраты, связанные с трансплантационной хирургией, периодом восстановления и постоянной необходимостью в медикаментах для профилактики отторжения. Кроме того, часто возникает нехватка подходящих доноров. Следовательно, существует необходимость в альтернативных стратегиях и легкодоступных вариантах.

ХПН является основной проблемой со здоровьем в современном обществе, которая на данный мо-

мент не имеет лечения. Целями существующей терапии является замедление прогрессирования заболевания; лечение первопричин и способствующих факторов; лечение осложнений заболевания и замена утраченной функции почек. Существующий стандарт лечения ХПН направлен на ренопротекторные эффекты, такие как снижение протеинурии и снижение скорости уменьшения GFR, при помощи лечения модуляторами ангиотензина, в частности ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА). Это антигипертензивные средства, которые также имеют эффект снижения протеинурии и замедления уменьшения почечной функции. Однако, несмотря на лечение этими лекарственными средствами, многие пациенты с ХПН продолжают испытывать потерю почечной функции со скоростью, которая значительно быстрее, чем нормальное снижение с возрастом. За последнее десятилетие FDA не было одобрено ни одно новое лечение ХПН, модифицирующее заболевание. Следовательно, существует острая необходимость в лекарственных средствах или нутрицевтиках для улучшения состояния или предотвращения прогрессирования ХПН, которые не проявляют побочных эффектов при фармакотерапии и которые легко принимать внутрь в течение длительного времени.

Пальмитоилэтаноламин (ПЭА) представляет собой эндогенный амид жирной кислоты, относящийся к семейству N-ацилэтаноламинов. Несколько исследований показали, что ПЭА является важным болеутоляющим, противовоспалительным и нейропротективным медиатором, действующим на несколько молекулярных мишеней как в центральной, так и сенсорной нервных системах, а также иммунных клетках. Некоторые клинические исследования показали, что ПЭА снижает почечную дисфункцию и повреждение, связанное с ишемической реперфузией почки мыши, и снижает инфильтрацию и активацию макрофагов, что происходит не только при воспалении, но также при воспалительной гипералгезии и невропатической гипералгезии. Таким образом, ввиду своих важных фармакологических свойств и хороших показателей безопасности, ПЭА может представлять альтернативный подход к замедлению прогрессирования почечной болезни, включая прогрессирование ХПН.

Витамин D доступен в двух различных формах, эргокальциферол (витамин D2) и холекальциферол (витамин D3). Они официально рассматриваются в качестве эквивалентных и взаимозаменяемых. Холекальциферол представляет собой форму витамина D, которая в природе вырабатывается организмом человека после воздействия на кожу прямого солнечного света. Он также может присутствовать в витаминных добавках и пище, такой как витаминизированное молоко, жирная рыба, рыбий жир и яичные желтки. Однако организм не может использовать холекальциферол, пока он не изменится в активную форму витамина D печенью и почками. Холекальциферол обычно находится в организме человека и, в общем, рассматривается как предпочтительная форма дополнения витамина D. Aytas и др. сообщали о благоприятном действии высокой дозы холекальциферола на параметры сердечно-сосудистой системы и эндотелия детей с ХПН путем использования измерений опосредованной потоком крови дилатации, артериальной ригидности, гомоцистеина и фактора фон Виллебранда. Kagakas и др. подтвердили, что восемь недель приема холекальциферола улучшали процент опосредованной потоком крови дилатации при диализе у пациентов с ХПН. Wetmore и др. сообщали, что терапия с холекальциферолом, по сравнению с эргокальциферолом, более эффективна при растущих уровнях 25(OH)D в сыворотке у пациентов с ХПН, не зависящих от диализа, при помощи такой же дозировки (50000 М.Е. раз в неделю).

Лекарственные средства на основе каннабиноидов имеют терапевтический потенциал для лечения боли. Увеличение уровней эндоканнабиноидов при помощи ингибиторов гидролазы амидов жирных кислот (ГАЖК) является болеутоляющим. ГАЖК представляет собой мембраносвязанную гидролазу серина, которая относится к семейству амидаз сигнатурного типа гидролаз. Фермент ГАЖК разрушает амиды жирных кислот, такие как анандамид (N-арахидоноилэтаноламин), N-олеоилэтаноламин (N-OEA), ПЭА и олеамид. ГАЖК относится к большому и разнообразному классу ферментов, называемому семейство амидаз сигнатурного типа (AC). Ингибиторы ГАЖК представляют собой класс молекул, которые деактивируют ферменты ГАЖК путем предотвращения гидролиза анандамида, олеоилэтаноламида и ПЭА и при этом повышают их эндогенные уровни. Известными химически синтезированными ингибиторами ГАЖК являются BIA 10-2474, URB524, URB-597, URB694, URB937 и т.д. Эти ингибиторы раскрыты в статье под названием "O-(триазолил)метилкарбаматы в качестве нового и сильного класса ингибиторов гидролазы амидов жирных кислот (ГАЖК)", опубликованной Colombano и др., и в статье под названием "Выявление и разработка ингибиторов гидролазы амидов жирных кислот (ГАЖК)", опубликованной Otrubova и др.

#### **Связанный уровень техники**

В документе US5990170 раскрыт способ синтеза ПЭА.

Документ US 5506224 относится к способу лечения заболеваний, включающих дегрануляцию макрофагов 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, для активации каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 для лечения боли.

В документе WO 2001/024645 раскрыта питательная или терапевтическая композиция для перорального введения, которая содержит встречающийся в природе предшественник, который метаболизируется в соединение с анандамидной активностью для использования в качестве лекарственного средст-

ва, 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 сказано, включает ПЭА. Однако никакие биологические эффекты или дополнительные технические результаты такой гипотетической комбинации, содержащей ПЭА, не были показаны в этом документе.

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 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.

Документ US8663701 относится к фармацевтической композиции для применения для человека или в ветеринарии, содержащей терапевтически эффективное количество ПЭА в ультрамикронизированной форме, причем более 90 мас.% ПЭА имеет размер частиц менее 6 мкм, вместе с фармацевтическими вспомогательными веществами.

Документ EP1844784 относится к фармацевтической композиции, содержащей амиды моно- и двухосновных карбоновых кислот и гидроксистиленов, для лечения патологий, вызванных, поддерживаемых и/или характеризующихся ненормальной общей реакцией иммунной системы как у людей, так и у животных. Более конкретно, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или более из производных N-ацилэтаноламина, выбранных из N-пальмитоилэтаноламина, N-(2-гидроксиэтил)лауроиламида, N,N'-бис-(2-гидроксиэтил)нонандиамида, N,N'-бис-(2-гидроксиэтил)-2-додецендиамида, N,N'-бис-(2-гидроксиэтил)лауроиламида, и один или более гидроксистиленов, выбранных из ресвератрола и гликозидов ресвератрола.

В документе WO 2016/146453 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию ПЭА и витамина В. Данное изобретение также относится к такой композиции для применения в качестве нутрицевтика или применения в качестве лекарственного средства, для применения в качестве болеутоляющего фармацевтического средства и, более конкретно, для применения в качестве болеутоляющего фармацевтического средства при облегчении невропатической боли, и к способу получения такой композиции.

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 спериулины для лечения воспалительных состояний.

Документ WO 2016/183134 обеспечивает 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.

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.

Некоторые клинические испытания подтверждают важность воспаления в патофизиологии ХПН, но механизмы, посредством которых воспаление приводит к ухудшению почечной функции, не были полностью объяснены. Нарушение экспрессии клото у мышей приводит к синдрому, напоминающему старение, тогда как избыточная экспрессия клото у мышей продлевает время жизни. РНК клото в почках заметно снижается у пациентов с ХПН с этиологиями, включающими нефропатию, обусловленную затруднением оттока мочи, отторжение пересаженных почек, диабетическую нефропатию, хронический гломерулонефрит и неизвестные причины. Однако данные об уровнях клото в плазме при ХПН у людей

ограничены. Таким образом, воспаление и недостаточная экспрессия гена клото служат в качестве огромных факторов при дальнейшем разрушении почек и усугублении состояния ХПН у пациентов.

С увеличением распространения ожирения, гипертензии и диабета 2 типа также повышалось распространение ХПН. Осложнения ХПН включают прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности и необходимость в дорогостоящем диализе или пересадке почек, заболеваний костей и преждевременной заболеваемости и смертности ввиду сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Стратегии лечения ХПН, таким образом, имеют высокий приоритет не только с клинической точки зрения, но и с точки зрения общественного здравоохранения.

Доступные на данный момент документы раскрывают применение ПЭА в комбинации с химически синтезированными ингибиторами ГАЖК, и могут быть побочные эффекты по причине синтетических ингредиентов. Таким образом, существует необходимость в разработке составов, в которых используют натуральные ингредиенты, включая природные ингибиторы ГАЖК. Кроме того, также существует необходимость в обеспечении высокоэффективного облегчения для улучшения состояния или предотвращения прогрессирования ХПН, вызванной воспалением и/или недостаточной экспрессией клото, 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 улучшения состояния или предотвращения прогрессирования ХПН, вызванной воспалением и/или недостаточной экспрессией клото, сопровождающихся приемлемыми показателями безопасности и без каких-либо отрицательных эффектов.

#### **Раскрытие сущности изобретения**

В настоящей заявке предусмотрена композиция/состав для лечения пациентов на всех стадиях ХПН. Настоящее изобретение имеет полезные аспекты, в частности, для тех пациентов, у которых диагностировали высокий уровень креатинина, азота мочевины крови (АМК) и интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови и которые имеют более низкую скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в моче, что распространено среди диализных пациентов.

Фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения особенно пригоден для предотвращения или отсрочивания необходимости в диализе для пациентов-почечников и для снижения частоты и/или длительности диализа.

В настоящей заявке предусмотрена фармацевтическая композиция/состав, содержащий синергическую комбинацию пальмитоилэтаноламида (ПЭА), существующего в природе ингибитора(ов) ГАЖК и холекальциферола.

В иллюстративном аспекте настоящим изобретением предусмотрена фармацевтическая композиция/состав, содержащий синергическую комбинацию ПЭА, по меньшей мере одного существующего в природе ингибитора ГАЖК и холекальциферола.

В предпочтительном аспекте настоящим изобретением предусмотрена фармацевтическая композиция/состав для улучшения состояния или предотвращения прогрессирования ХПН, причем указанная композиция/состав содержит синергическую комбинацию ПЭА, по меньшей мере одного существующего в природе ингибитора ГАЖК, холекальциферола и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

Еще в одном предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения дополнительно содержит природные антиоксиданты, витамины, коферменты или их комбинацию.

В другом аспекте настоящей заявки описан способ получения композиции/состава. Способ включает (a) взвешивание по отдельности ингредиентов и просеивание через подходящее сито, (b) смешивание ранее взвешенных ингредиентов, (c) получение тестообразной массы путем добавления связующего раствора в смешанные ингредиенты и просеивание с получением гранул, (d) сушку гранул, пока уровень сухости (УС) не снизится до 1,3-1,7% об./об. с получением сухих гранул, и (e) просеивание сухих гранул через подходящее сито для получения композиции/состава. Способ также включает добавление смазывающих веществ или глидантов в сухие гранулы и прессование гранул в таблетку.

В предпочтительном аспекте в заявке предусмотрен способ получения композиции/состава по настоящему изобретению. Способ включает просеивание ранее взвешенных ПЭА, природного(ых) ингибитора(ов) ГАЖК, необязательно добавленного(ых) природного(ых) антиоксиданта(ов), разбавителя(ей) и дезинтегрирующего(их) средства(средств) по отдельности через сито, смешивание содержимого для получения смеси, получение связующего раствора, содержащего холекальциферол, добавление связующего раствора в смесь, полученную выше, и получение гранул, сушку полученных гранул с получением сухих гранул и просеивание сухих гранул через сито, просеивание ранее взвешенного(ых) смазывающего вещества(веществ) или глиданта(ов) по отдельности через сито и смешивание с просеянными сухими гранулами для получения смеси композиции/состава. Смесь также прессуют в таблетку.

### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - исследование сравнения анализа сыворотки по процентному снижению креатинина и эффекта введения испытуемой композиции/состава против вызванной нефректомией на 5/6 хронической почечной недостаточности у крыс.

Фиг. 2 - исследование сравнения анализа сыворотки по процентному снижению азота мочевины крови (АМК) и эффекта введения испытуемой композиции/состава против вызванной нефректомией на 5/6 хронической почечной недостаточности у крыс.

Фиг. 3 - исследование сравнения анализа сыворотки по процентному снижению интерлейкина-6 и эффекта введения испытуемой композиции/состава против вызванной нефректомией на 5/6 хронической почечной недостаточности у крыс.

Фиг. 4 - исследование сравнения анализа мочи по процентному увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффекту введения испытуемой композиции/состава против вызванной нефректомией на 5/6 хронической почечной недостаточности у крыс.

### Подробное описание изобретения

Несмотря на то что изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылкой на некоторые варианты его реализации, специалист в данной области техники поймет, что могут быть осуществлены различные адаптации, изменения, модификации, замены, исключения или добавления процедур и протоколов без выхода за рамки сущности и объема изобретения. Например, эффективные дозировки, отличающиеся от конкретных дозровок, указанных в настоящем документе выше, могут быть применены в результате вариаций ответной реакции млекопитающего, подвергающегося лечению, для любых указаний на соединения по изобретению, которые указаны выше. Наблюдаемые специфические фармакологические реакции могут варьироваться в соответствии и с зависимости от конкретных активных соединений, выбранных вместе с присутствующими фармацевтическими носителями. Кроме того, реакции могут варьироваться в зависимости от используемого типа состава и режиме введения, при этом такие ожидаемые вариации или различия в результатах предполагаются в соответствии с целями и практическими реализациями настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что изобретение определено объемом пунктов формулы изобретения, и что такие пункты формулы изобретения следует интерпретировать в широком смысле по мере целесообразности.

Настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию/состав, содержащий синергическую комбинацию ПЭА, холекальциферола и одного или более природных ингредиентов для улучшения состояния при хронической почечной недостаточности (ХПН) или предотвращения ее прогрессирования. При этом авторами настоящего изобретения были проведены обширные научные исследования вместе с доклиническими исследованиями и обнаружено, что комбинация ПЭА, холекальциферола и одного или более природных ингредиентов обеспечивает синергический эффект для улучшения состояния при ХПН, вызванной воспалением и/или недостаточной экспрессией клото, или предотвращения ее прогрессирования.

Целью настоящего изобретения является обеспечение композиции/состава, содержащего синергическую комбинацию ПЭА по меньшей мере с одним встречающимся в природе ингибитором ГАЖК и холекальциферолом.

В одном аспекте композиция/состав настоящего изобретения может необязательно содержать природный(е) антиоксидант(ы).

Композиция/состав на основе ПЭА по настоящему изобретению может обеспечивать безопасную фармацевтическую композицию/состав на основе ПЭА с одним или более природными ингредиентами с повышенными и/или синергическими эффектами по сравнению с ПЭА отдельно при лечении или предотвращении прогрессирования ХПН вследствие причин, связанных с воспалением и/или недостаточной экспрессией клото.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение композиции/состава, содержащего синергическую комбинацию ПЭА, по меньшей мере, вместе с одним встречающимся в природе ингибитором ГАЖК и холекальциферолом, чтобы избежать побочных эффектов, связанных с использованием синтетического ингибитора ГАЖК.

В предпочтительном аспекте отношение ПЭА:природные ингибиторы ГАЖК:холекальциферол находится в диапазоне 33-92:0,99-62:0,08-7,41. В более предпочтительном аспекте отношение ПЭА:природные ингибиторы ГАЖК:холекальциферол составляет 54:18:0,15.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение синергической комбинации ПЭА, по меньшей мере, вместе с одним встречающимся в природе ингибитором ГАЖК, холекальциферолом и необязательно включает природные антиоксиданты.

Композиция/состав настоящего изобретения содержит природные ингредиенты, включая природный ингибитор ГАЖК, который не только предотвращает разложение ПЭА ввиду фермента ГАЖК в организме, но также оказывает синергическое действие с ПЭА и холекальциферолом или вместе с другими необязательными ингредиентами, такими как антиоксидант, при предотвращении прогрессирования ХПН, вызванной воспалением и/или недостаточной экспрессией клото.

Из доступного уровня техники известно, что ПЭА и холекальциферол играют важную роль в

управлении течением ХПН по отдельности. У людей и животных с ХПН системная экспрессия клото снижается, что приводит к дефициту клото, что может способствовать снижению СКФ. Таким образом, плазма с дефицитом клото соотносится со снижением оСКФ как у пациентов с ХПН, так и пациентов с ТХПН, находящихся на гемодиализе.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению способствует улучшению скорости СКФ в моче путем повышения скорости фильтрации. Таким образом, увеличение СКФ приводит к коррекции дефицита клото. Это может способствовать отсрочке прогрессирования и препятствовать развитию дополнительных осложнений на почках при ХПН.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению также способствует улучшению почечной функции путем снижения уровня креатинина, уровня АМК и уровня IL-6 в сыворотке.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит ПЭА в микронизированной или немикронизированной форме. Количество ПЭА в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 30 до 70 мас.% композиции/состава. В варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 35 до 70 мас.%. В другом варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 40 до 70 мас.%. Еще в одном другом варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 45 до 70 мас.%. Еще в одном другом варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 50 до 70 мас.%. Еще в одном другом варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 55 до 70 мас.%. Еще в одном другом варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 60 до 70 мас.%. Еще в одном другом варианте реализации количество ПЭА находится в диапазоне от 65 до 70 мас.%.

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

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один природный ингибитор ГАЖК, выбранный из кверцетина, мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, биоханина А, генистеина, даидзеина или подобного. Количество природного ингибитора ГАЖК в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,5 до 60 мас.% композиции/состава. В варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 1 до 60 мас.%. В варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 5 до 60 мас.%. В другом варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 10 до 60 мас.%. В варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 20 до 60 мас.%. Еще в одном варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 30 до 60 мас.%. Еще в одном другом варианте реализации количество природного ингибитора ГААН находится в диапазоне от приблизительно 40 до 60 мас.%. Еще в одном варианте реализации количество природного ингибитора ГАЖК находится в диапазоне от приблизительно 50 до 60 мас.%.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один природный ингибитор ГАЖК, выбранный из кверцетина, мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, биоханина А, генистеина, даидзеина или подобного, причем количество природного ингибитора ГАЖК в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 2 до 3000 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит холекальциферол. Количество холекальциферола в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,05 до 10 мас.% композиции/состава.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения содержит холекальциферол, причем количество холекальциферола в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 100 до 60000 М.Е. на стандартную дозу. (Коэффициент пересчета 1 М.Е.  $\times$  0,002 мг.)

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению необязательно содержит по меньшей мере один природный антиоксидант. Указанные природные антиоксиданты выбраны из ресвератрола, витамина Е, глутатиона, селена или подобного. Количество природного антиоксиданта в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,04 до 50 мас.% композиции/состава.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один природный антиоксидант, выбранный из ресвератрола, витамина Е, глутатиона, селена или подобного, причем количество природного антиоксиданта в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 0,2 до 500 мг на стандартную дозу.

Еще в одном другом аспекте фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит синергическую комбинацию ПЭА, кверцетина и холекальциферола.

Еще в одном другом аспекте фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению со-



держит синергическую комбинацию ПЭА, кверцетина, холекальциферола и ресвератрола.

Композиция/состав по настоящему изобретению необязательно содержит витамины, коферменты или их комбинацию.

Фармацевтическая композиция/состав настоящего изобретения также содержит витамины, выбранные из метилкобаламина, цианокобаламина, бенфотиамина или подобного. Количество витаминов в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,01 до 10 мас.% композиции. Количество витаминов в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,1 до 200 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению также содержит коферменты, выбранные из убидекаренона, тиаминпирофосфата, флавинадениндинуклеотида или подобного.

Количество коферментов в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 5 до 10 мас.% композиции/состава. Количество коферментов в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 50 до 200 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде таблеток, капсул, гранул, порошка, пакетов-саше, суспензии, раствора, составов с регулируемым высвобождением, местных составов и т.д. Составы по настоящему изобретению содержат подходящие вспомогательные вещества, такие как разбавители, дезинтегрирующие средства, связующие, солибилизирующие средства, смазывающие вещества, глиданты, растворители и т.д.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав согласно настоящему изобретению может быть составлена/составлен для перорального введения. Для перорального введения твердые фармацевтические композиции могут быть в виде, но без ограничения, таблеток, капсул, пилюль, твердых капсул, заполненных жидкостями или твердыми веществами, мягких капсул, порошков или гранул, пакетов-саше и т.д. Композиции могут также содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Предпочтительные вспомогательные вещества выбирают из разбавителей, дезинтегрирующих средств, связующих, солибилизирующих средств, смазывающих веществ, глидантов, растворителей и т.д. и их комбинаций.

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, среднецепочечных триглицеридов, полидекстрозы, полиметакрилатов, симетикона, альгината натрия, хлорида натрия, сорбита, стерилизуемого маиса, сахарозы, сахарных шариков, сульфобутилэфира- $\beta$ -циклодекстрина, талька, трагаканта, трегалозы, ксилита или подобного. Количество разбавителя в фармацевтической композиции по настоящему изобретению находится в диапазоне от 1 до 30 мас.% композиции.

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 по настоящему изобретению находится в диапазоне от 1 до 7 мас.% композиции.

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, полоксамера, поликарбофила, полидекстрозы, полиэтиленоксида, полиметакрилатов, повидона, альгината натрия, стеариновой кислоты, сахарозы, подсолнечного масла, трикаприлина, витамина Е полиэтиленгликоля сукцината, зеина или подобного. Количество связующего в фармацевтической композиции по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,4 до 3 мас.% композиции.

Солибилизирующее средство выбирают из полисорбата 80, лаурилсульфата натрия, анионного эмульгирующего воска, неионного эмульгирующего воска, глицерил моноолеата, фосфолипидов, алкиловых эфиров полиоксиэтилена, производных полиоксиэтилен кастрового масла, сложных эфиров по-

лиоксиэтилена, сорбитана и жирных кислот, стеаратов полиоксиэтилена, полиоксилглицеридов, сложных эфиров сорбитана, триэтилцитрата, витамина Е 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, полоксамера, 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 по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,5 до 3 мас.% композиции.

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, среднецепочечных триглицеридов, минерального масла, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, полоксамера, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, хлорида натрия, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, талька, бензоата калия или подобного. Количество смазывающего вещества в фармацевтической композиции по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,4 до 3 мас.% композиции.

Глидант 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 глиданта в фармацевтической композиции по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,5 до 5 мас.% композиции.

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, моноэтанолamina, октилдодекана, оливкового масла, арахисового масла, полиэтиленгликоля, полиоксила 35 касторового масла, пропиленкарбоната, пирролидона, сафлорового масла, кунжутного масла, соевого масла, подсолнечного масла, триацетина, трикаприлана, триэтанолamina, триэтилцитрата, триолеина, смешивающихся с водой растворителей или подобного. Растворитель в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению используется в достаточном количестве.

Разработка фармацевтических композиций или составов, где один или несколько ингредиентов получены из природных источников, такие как природный ингибитор ГАЖК/природный антиоксидант, 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. В настоящем изобретении предусмотрены стабильные и терапевтически эффективные композиции и составы, содержащие ПЭА, один или несколько натуральных ингибиторов ГАЖК и холекальциферол.

Некоторые иллюстративные композиции по настоящему изобретению описаны ниже.

Композиция/состав 1.

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	30-70
2.	Природный ингибитор(ы) ГАЖК	0,5-60
3.	Холекальциферол	0,05-10

Композиция/состав 2.

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	30-70
2.	Природный ингибитор(ы) ГАЖК	0,5-60
3.	Холекальциферол	0,05-10
4.	Природный антиоксидант	0,04-50

## Композиция/состав 3.

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	30-70
2.	Природный ингибитор (ы) ГАЖК	0,5-60
3.	Холекальциферол	0,05-10
4.	Природный антиоксидант	0,04-50
5.	Витамин	0,01-10

## Композиция/состав 4.

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	30-70
2.	Природный (е) ингибитор (ы) ГАЖК	0,5-60
3.	Холекальциферол	0,05-10
4.	Природный антиоксидант	0,04-50
5.	Кофермент	5-10

## Композиция/состав 5.

№ п/п	Ингредиент	Количество (% масс./масс.)
1.	ПЭА	30-70
2.	Природный ингибитор (ы) ГАЖК	0,5-60
3.	Холекальциферол	0,05-10
4.	Природный антиоксидант	0,04-50
5.	Витамин	0,01-10
6.	Кофермент	5-10

**Общий способ получения составов по изобретению**

1. Точное взвешивание всех материалов в отдельных контейнерах.
2. Просеивание ранее взвешенных активных ингредиентов (ПЭА, природного(ых) ингибитора(ов) ГАЖК или природного(ых) антиоксиданта(ов)), разбавителя(ей) и дезинтегрирующего(их) средства(средств) по отдельности через сито № 40.
3. Смешивание содержимого со стадии 2 в высокоскоростном смесителе-грануляторе (ВСГ) с мешалкой на медленной скорости.
4. Получение раствора связующего: в отдельном контейнере необходимо взять очищенную воду и растворить связующее вещество и солюбилизующее средство для получения прозрачного, желтоватого раствора и холекальциферол для получения мутного раствора.
5. Добавление раствора связующего на 3 стадию в ВСГ, работающий при медленной скорости.
6. Перенос полученной гранулированной влажной массы в тигель и выполнение сушки в сушилке с превдооживленным слоем с сушкой воздухом в течение 30 мин. Затем просеивание высушенных гранул через сито № 12. Выполнение уменьшения размера гранул, оставшихся на сите № 12, при помощи универсального измельчителя с ситом 8,0 мм.
7. Перенос полученной высушенной массы в тигель и выполнение сушки в сушилке с превдооживленным слоем при  $55 \pm 5^\circ\text{C}$ , пока уровень сухости (УС) смеси не снизится до 1,3-1,7% мас./мас.
8. Просеивание высушенных гранул через сито № 14. Выполнение уменьшения размера гранул, оставшихся на сите № 16, при помощи универсального измельчителя с ситом 2,5 мм.
9. Просеивание полученных сухих гранул через сито № 16. Выполнение уменьшения размера гранул, оставшихся на сите № 20, при помощи универсального измельчителя с ситом 1,5 мм.
10. Просеивание ранее взвешенного(ых) дезинтегрирующего(его) средства(средств) и глиданта(ов) через сито № 40 и перемешивание со стадией 9 в течение 10 мин.
11. Просеивание ранее взвешенного смазывающего(их) вещества(веществ) через сито № 40 и перемешивание со стадией 10 в течение 5 мин.
12. Спрессовать гранулы, полученные выше, в таблетку.

**Примеры**

Следует понимать, что вышеуказанные примеры представлены только для иллюстрации настоящего изобретения. Могут быть реализованы некоторые модификации используемых изделий и/или способов и они по-прежнему обеспечивают достижение целей изобретения. Предполагается, что такие модификации входят в объем заявленного изобретения. Для экспериментов природные ингибиторы ГАЖК были получены от Navpad Trade Impex, Office No.215, Sai Chamber, Near Bus Depot, Santacruz (East), Mumbai - 400055; природные антиоксиданты были получены от Genotek Biochem, Office: D-619, Neelkanth Business Park, Next to Vidyavihar Railway Station, Nathani Road, Vidyavihar (West), Mumbai - 400086, а холекальциферол - от Stabicoat Vitamins, 47, Sardar Patel Industrial Estate, Narol, Ahmedabad.

Пример 1.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./ма сс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	46,15
2	Кверцетин	15,38
3	Ресвератрол	23,08
4	МКЦ рН 101	3,18
5	Кроскармеллоза натрия	3,08
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К-30	1,08
7	Полисорбат 80	1,54
8	Холекальциферол (400 М.Е.=0,8 мг)	0,12
9	Вода	достаточ ное количес тво
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
10	Кроскармеллоза натрия	1,54
11	Тальк	1,77
12	Коллоидный диоксид кремния	3,08
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 2.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./ма сс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	41,38
2	Кверцетин	34,48
3	Ресвератрол	10,34
4	Моногидрат лактозы	1,48
5	Натрия крахмала гликолят	1,38
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К-30	0,48
7	Полисорбат 80	0,69
8	Холекальциферол (50000 М.Е.)	6,90
9	Изопропиловый спирт	достаточ ное количес тво
10	Вода	достаточ ное количес тво
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
11	Натрия крахмала гликолят	0,69
12	Стеарат магния	0,79
13	Коллоидный диоксид кремния	1,38
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 3.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс .
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	33,33
2	Кверцетин	11,11
3	Ресвератрол	33,33
4	Дикальция фосфат	5,04
5	Кросповидон	4,44
<b>Раствор связующего</b>		
6	ГПМЦ 5 спз	1,11
7	Лаурилсульфат натрия	2,22
8	Холекальциферол (400 М.Е.)	0,18
9	Изопропиловый спирт	достаточно е количество
10	Дихлорметан	достаточно е количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
12	Кросповидон	2,22
13	Стеарат магния	2,56
14	Коллоидный диоксид кремния	4,44
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 4.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	60,00
2	Холекальциферол	0,16
3	Кверцетин	20,00
4	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	9,44
5	Кроскармеллоза натрия	3,00
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К 30	1,40
7	Полисорбат 80	2,00
8	Вода	достаточн ое количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
9	Кроскармеллоза натрия	3,00
10	Стеарат магния	1,00
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 5.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	60,00
2	Холекальциферол	0,16
3	Мирицетин	20,00
4	Моногидрат лактозы	9,44
5	Натрия крахмала гликолят	3,00
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К 30	1,40
7	Лаурилсульфат натрия	2,00
8	Изопропиловый спирт	достаточн ое количеств о
9	Дихлорметан	достаточн ое количеств о
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
10	Натрия крахмала гликолят	3,00
11	Тальк	1,00
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 6.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	66,67
2	Холекальциферол	0,18
3	Изорамнетин	11,11
4	Дикальция фосфат	10,49
5	Кроскармеллоза натрия	3,33
<b>Раствор связующего</b>		
6	ГПМЦ 5 спз	1,56
7	Полисорбат 80	2,22
8	Вода	достаточн ое количеств о
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
9	Кроскармеллоза натрия	3,33
10	Стеарат магния	1,11
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 7.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	60,00
2	Холекальциферол	0,16
3	Кемпферол	20,00
4	Маннит	9,44
5	Кросповидон	3,00
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К 30	1,40
7	Лаурилсульфат натрия	2,00
8	Вода	достаточн ое количеств о
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
9	Кросповидон	3,00
10	Тальк	1,00
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 8.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	65,22
2	Холекальциферол	0,17
3	Пристимерин	10,87
4	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	12,43
5	Кроскармеллоза натрия	3,26
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К 30	1,52
7	Полисорбат 80	2,17
8	Вода	достаточно ое количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
9	Кроскармеллоза натрия	3,26
10	Стеарат магния	1,09
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 9.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс .
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	33,33
2	Холекальциферол	0,09
3	Кверцетин	55,56
4	Моногидрат лактозы	5,24
5	Натрия крахмала гликолят	1,67
<b>Раствор связующего</b>		
6	ГПМЦ 5 спз	0,78
7	Лаурилсульфат натрия	1,11
8	Изопропиловый спирт	достаточно е количество
9	Дихлорметан	достаточно е количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
9	Натрия крахмала гликолят	1,67
10	Тальк	0,56
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 10.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс .
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	60,00
2	Холекальциферол	0,16
3	Биоханин	5,20
4	Дикальция фосфат	24,24
5	Кросповидон	3,00
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К 30	1,40
7	Полисорбат 80	2,00
8	Вода	достаточно е количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
9	Кросповидон	3,00
10	Стеарат магния	1,00
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 11.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	60,00
2	Холекальциферол	0,16
3	Генистеин	20,00
4	Маннит	9,44
5	Кроскармеллоза натрия	3,00
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К 30	1,40
7	Полисорбат 80	2,00
8	Вода	достаточно е количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
9	Кроскармеллоза натрия	3,00
10	Тальк	1,00
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 12.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	60,00
2	Холекальциферол	0,16
3	Дайдзеин	20,00
4	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	9,44
5	Натрия крахмала гликолят	3,00
<b>Раствор связующего</b>		
6	ГПМЦ 5 спз	1,40
7	Полисорбат 80	2,00
8	Изопропиловый спирт	достаточн ое количеств о
9	Дихлорметан	достаточн ое количеств о
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
10	Натрия крахмала гликолят	3,00
11	Стеарат магния	1,00
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>



Пример 13.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	59,52
2	Холекальциферол	0,16
3	Генистеин	0,79
4	Кверцетин	19,84
5	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	9,37
6	Кроскармеллоза натрия	2,98
<b>Раствор связующего</b>		
7	ПВП К 30	1,39
8	Полисорбат 80	1,98
9	Вода	достаточное количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
10	Кроскармеллоза натрия	2,98
11	Стеарат магния	0,99
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 14.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс .
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	40,00
2	Холекальциферол	0,11
3	Кверцетин	13,33
4	Ресвератрол	33,33
5	Моногидрат лактозы	6,29
6	Натрия крахмала гликолят	2,00
<b>Раствор связующего</b>		
7	ГПМЦ 5 спз	0,93
8	Полисорбат 80	1,33
9	Изопропиловый спирт	достаточное количество
10	Дихлорметан	достаточное количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
11	Натрия крахмала гликолят	2,00
12	Тальк	0,67
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 15.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	60,00
2	Холекальциферол	0,16
3	Кверцетин	20,00
4	Витамин Е	6,00
5	Дикальция фосфат	3,44
6	Кросповидон	3,00
<b>Раствор связующего</b>		
7	ПВП К 30	1,40
8	Лаурилсульфат натрия	2,00
9	Вода	достаточное количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
10	Кросповидон	3,00
11	Стеарат магния	1,00
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 16.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./ма сс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	30,00
2	Холекальциферол	0,08
3	Кверцетин	10,00
4	Глютатион	50,00
5	Маннит	4,72
6	Кроскармеллоза натрия	1,50
<b>Раствор связующего</b>		
7	ГПМЦ 5 спз	0,70
8	Полисорбат 80	1,00
9	Изопропиловый спирт	достаточное количество
10	Дихлорметан	достаточное количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
11	Кроскармеллоза натрия	1,50
12	Тальк	0,50
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 17.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./ма сс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	60,00
2	Холекальциферол	0,16
3	Кверцетин	20,00
4	Селен	0,04
5	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	9,40
6	Натрия крахмала гликолят	3,00
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К 30	1,40
7	Полисорбат 80	2,00
8	Вода	достаточ ное количес тво
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
9	Натрия крахмала гликолят	3,00
10	Стеарат магния	1,00
	<b>Конечная масса таблетки</b>	100,00

Пример 18.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./ма сс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	57,14
2	Холекальциферол	0,08
3	Кверцетин	9,52
4	Ресвератрол	23,81
5	Моногидрат лактозы	4,50
6	Кросповидон	1,43
<b>Раствор связующего</b>		
7	ГПМЦ 5 спз	0,67
8	Полисорбат 80	0,95
9	Вода	достаточ ное количес тво
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
10	Кросповидон	1,43
11	Стеарат магния	0,48
	<b>Конечная масса таблетки</b>	100,00

Пример 19.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./ма сс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	40,00
2	Холекальциферол	0,11
3	Кверцетин	13,33
4	Ресвератрол	33,33
5	Дикальция фосфат	6,29
6	Кроскармеллоза натрия	2,00
<b>Раствор связующего</b>		
7	ПВП К 30	0,93
8	Лаурилсульфат натрия	1,33
9	Изопропиловый спирт	достаточ ное количес тво
10	Очищенная вода	достаточ ное количес тво
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
11	Кроскармеллоза натрия	2,00
12	Тальк	0,67
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 20.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./ма сс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	57,14
2	Холекальциферол	0,08
3	Кверцетин	9,52
4	Ресвератрол	23,81
5	Маннит	4,50
6	Натрия крахмала гликолят	1,43
<b>Раствор связующего</b>		
7	ПВП К 30	0,67
8	Полисорбат 80	0,95
9	Очищенная вода	достаточ ное количес тво
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
10	Натрия крахмала гликолят	1,43
11	Стеарат магния	0,48
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 21.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	60,00
2	Холекальциферол	0,16
3	Кверцетин	20,00
4	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	9,42
5	Кроскармеллоза натрия	3,00
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К 30	1,40
7	Метилкобаламин	0,02
8	Полисорбат 80	2,00
9	Вода	достаточн ое количеств о
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
10	Кроскармеллоза натрия	3,00
11	Стеарат магния	1,00
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 22.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	46,15
2	Кверцетин	15,38
3	Ресвератрол	23,08
4	Моногидрат лактозы	2,57
5	Натрия крахмала гликолят	3,08
<b>Раствор связующего</b>		
6	ПВП К-30	1,08
7	Полисорбат 80	1,54
8	Холекальциферол (400 М.Е.=0,8 мг)	0,12
9	Цианокобаламин	0,62
10	Вода	достаточн ое количеств о
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
11	Натрия крахмала гликолят	1,54
12	Стеарат магния	1,77
13	Коллоидный диоксид кремния	3,08
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 23.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	54,55
2	Холекальциферол	0,15
3	Кверцетин	18,18
4	Убидекаренон	9,09
5	Маннит	8,58
6	Кросповидон	2,73
<b>Раствор связующего</b>		
7	ПВП К 30	1,27
8	Полисорбат 80	1,82
9	Вода	достаточное количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
10	Кросповидон	2,73
11	Стеарат магния	0,91
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 24.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./мас с.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	42,86
2	Кверцетин	14,29
3	Ресвератрол	21,43
4	Тиаминпирофосфат	7,14
5	Стеарат дикальция	2,96
6	Кроскармеллоза натрия	2,86
<b>Раствор связующего</b>		
7	ГПМЦ 5 спз	1,00
8	Полисорбат 80	1,43
9	Холекальциферол (400 М.Е.=0,8 мг)	0,11
10	Вода	достаточное количество
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
11	Кроскармеллоза натрия	1,43
12	Стеарат магния	1,64
13	Коллоидный диоксид кремния	2,86
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100,00</b>

Пример 25.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./ма сс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	42,86
2	Кверцетин	14,29
3	Ресвератрол	21,43
4	Убидекаренон	7,14
5	МКЦ рН 101	2,94
6	Кроскармеллоза натрия	2,86
<b>Раствор связующего</b>		
7	ПВП К-30	1,00
8	Полисорбат 80	1,43
9	Холекальциферол (400 М.Е.=0,8 мг)	0,11
10	Метилкобаламин	0,01
11	Вода	достаточ ное количес тво
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
12	Кроскармеллоза натрия	1,43
13	Стеарат магния	1,64
14	Коллоидный диоксид кремния	2,86
<b>Конечная масса таблетки</b>		<b>100,00</b>

Пример 26.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./ма сс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Микронизированный ПЭА	30,00
2	Холекальциферол	5,00
3	Кверцетин	25,00
4	Глутатион	12,50
5	Венфотиамин	10,00
6	Убидекаренон	10,00
7	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	4,75
8	Кроскармеллоза натрия	1,00
<b>Раствор связующего</b>		
9	ПВП К 30	0,50
10	Полисорбат 80	0,50
11	Вода	достаточ ное количес тво
<b>Внегранулярные ингредиенты</b>		
12	Коллоидный диоксид кремния	0,50
13	Стеарат магния	0,25
<b>Конечная масса пакета-саше</b>		<b>100,00</b>

## Исследование стабильности

Пример 27. Исследование стабильности состава примера 1.

Условие стабильности: ускоренное испытание стабильности: 40°C, 75% относительной влажности.

№ п/п	Длительность испытания		Начало	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
	ИСПЫТАНИЕ	Описание				
1.0	Описание	Желтые, капсулообразные таблетки без покрытия	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.0	Средняя масса 20 таблеток	13,0 г ± 5%	13,1 г	13,2 г	12,9 г	13,2 г
3.0	Средняя масса таблетки	650 мг ± 5%	655 мг	660 мг	645 мг	660 мг
4.0	Хрупкость	Не более 1,0%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
5.0	Твердость	Не менее 5,0 кг/см <sup>2</sup>	8,5 кг/см <sup>2</sup>	7,5 кг/см <sup>2</sup>	7,0 кг/см <sup>2</sup>	8,5 кг/см <sup>2</sup>
6.0	Тест на разложение	Не более чем 15 минут	7-8 минут	8-9 минут	7-8 минут	8-9 минут
7.0	<b>Анализ</b>					
7.1	ПЭА	От 90,0% до 110,0%	106,2%	107,3%	100,4%	108,2%
7.2	Кверцетин	От 90,0% до 110,0%	98,9%	100,4%	98,4%	99,0%
7.3	Ресвератрол	От 90,0% до 110,0%	94,6%	96,8%	96,9%	97,3%
7.4	Холекальциферол	Не менее 90% (заявленное содержание 400 М.Е.)	102,5%	106,5%	103,7%	100,4%
8.0	<b>Растворение</b>					
8.1	Растворение ПЭА	Не менее 70% за 60 минут	89,8%	87,3%	86,7%	88,4%
8.2	Растворение кверцетина	Не менее 70% за 60 минут	86,1%	86,8%	87,3%	86,9%
8.3	Растворение ресвератрола	Не менее 70% за 60 минут	87,5%	88,4%	86,8%	86,8%
8.4	Растворение холекальциферола	Не менее 70% за 60 минут	91,2%	90,9%	91,2%	91,3%



Пример 28. Исследование стабильности состава примера 4.

Условие стабильности: ускоренное испытание стабильности: 40°C, 75% относительной влажности.

№ п/п	Длительность испытания		Начало	1 месяца	3 месяца	6 месяцев
	ИСПЫТАНИЕ	Описание				
1.0	Описание	Желтые, капсулообразные таблетки без покрытия	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2.0	Средняя масса таблетки	500 мг ± 5%	499,5 мг	500,1 мг	500,2 мг	498,5 мг
3.0	Средняя масса 20 таблеток	10,0 г ± 5%	10,1 г	10,0 г	10,2 г	9,9 г
4.0	Хрупкость	Не более 1,0%	0,28%	0,31%	0,35%	0,29%
5.0	Твердость	Не менее 5,0 кг/см <sup>2</sup>	7 кг/см <sup>2</sup>	7,5 кг/см <sup>2</sup>	7,0 кг/см <sup>2</sup>	8,0 кг/см <sup>2</sup>
6.0	Тест на разложение	Не более чем 15 минут	5-6 минут	6-7 минут	5-6 минут	6-7 минут
7.0	<b>Анализ</b>					
7.1	ПЭА	От 90,0% до 110,0%	100,2%	101,4%	99,8%	105,2%
7.2	Кверцетин	От 90,0% до 110,0%	99,7%	102,6%	99,5%	99,0%
7.3	Холекальциферол	Не менее 90% (заявленное содержание 400 М.Е.)	101,5%	105,8%	101,1%	99,4%
8.0	<b>Растворение</b>					
8.1	Растворение ПЭА	Не менее 70% за 60 минут	88,9%	91,5%	90,1%	89,4%
8.2	Растворение кверцетина	Не менее 70% за 60 минут	94,2%	90,1%	89,9%	86,1%
8.3	Растворение холекальциферола	Не менее 70% за 60 минут	90,4%	92,6%	90,5%	91,5%

Пример 29. Исследование на животных.

Эффект скрининга против индуцированной нефректомией на 5/6 хронической почечной недостаточности (ХПН) синергической комбинации или композиции/состава, содержащего ПЭА и другие природные ингредиенты, у крысы.

Проводили следующие испытания: 54 самца крыс линии Вистар (Rat Rattus) (6 на группу) удерживали в виварии в светлой/темной атмосфере на основе 12-часового цикла с температурой и относительной влажностью в диапазоне 25±2°C и 30-70% соответственно. Для поддержания соответствующих условий температуру и относительную влажность записывали ежедневно по три раза. Во время всего эксперимента животным в неограниченном количестве давали стандартные кормовые брикеты для крыс (изготовленный Keval sales corporation, Vadodara) и питьевую воду, обработанную обратным осмосом, в неограниченном количестве.

Для оценки активности против хронической почечной недостаточности пятьдесят четыре (54) самца крыс отбирали и делили на девять групп. Для анализа сравнения группы делили на холостую группу (группа 1), контроль заболевания (группа 2), группы лечения при помощи отдельных компонентов (группа 3, группа 4, группа 5 и группа 6 как ПЭА, холекальциферол, кверцетин и ресвератрол соответственно), испытываемую композицию/состав по настоящему изобретению (группа 7 и группа 8 как комбинации на основе ПЭА) и эталонное стандартное лекарственное средство (группа 9). В табл. 1 приведена подробная информация о различных группах и лечених, проведенных в исследовании.

Таблица 1

№ п/п	Группа	Число животных	Лечение (доза)
1	G1 (холостой контроль)	6	Холостой контроль
2	G2 (Контроль заболевания)	6	Контроль заболевания
3	G3 (ПЭА)	6	ПЭА (60 мг/кг, перорально)
4	G4 (холекальциферол)	6	Холекальциферол (0,17 мг/кг, перорально)
5	G5 (кверцетин)	6	Кверцетин (20 мг/кг, перорально)
6	G6 (ресвератрол)	6	Ресвератрол (30 мг/кг, перорально)
7	G7 [испытуемая композиция (ПЭА + холекальциферол + кверцетин)]	6	ПЭА (60 мг/кг, перорально) + холекальциферол (0,17 мг/кг, перорально) + кверцетин (20 мг/кг, перорально) (Пример 4)
8	G8 [испытуемая композиция (ПЭА + холекальциферол + кверцетин+ресвератрол)]	6	ПЭА (60 мг/кг, перорально) + холекальциферол (0,17 мг/кг, перорально) + кверцетин (20 мг/кг, перорально) + ресвератрол (30 мг/кг, перорально) (Пример 1)
9	G9 (эталонное лекарственное средство)	6	Образцовый эталон (20 мг/кг, перорально)

#### Протокол лечения.

Рассматриваемых животных исследовали в течение 10-недельного периода исследования и проводили двухстадийную операцию по лигированию и удалению почки.

#### Стадия первая.

Брюшной срединный разрез в брюшную полость был сделан, чтобы открыть левую почку животного, и орган был освобожден от окружающей ткани. Кусок лигатуры был помещен и лигирован вокруг каждого полюса почки в положении ее одной трети. Одну треть почки на каждом полюсе удаляли за пределами лигатур и закрывали разрез брюшной стенки.

#### Стадия вторая.

Эту процедуру проводили через 5-7 дней после первой стадии. Животных помещали в положение на животе и разрез делали параллельно срединной линии. Осуществляли вход в брюшную полость и правую почку освобождали от окружающей ткани. Почку аккуратно доставали из разреза и надпочечную железу освобождали и помещали в брюшную полость. Почечные кровеносные сосуды и мочеточник лигировали или каутеризировали. Почку затем удаляли надрезом сосудов и мочеточника сразу на дальнем конце от лигатуры или каутеризированного сечения. Кожные надрезы закрывали раневыми скобами.

#### Лечение.

Все группы лечения лечили ежедневно в течение 10 недель после второй стадии оперативного вмешательства. После завершения исследования в конце 10-й недели каждую группу анализировали в отношении оцениваемых параметров, таких как отбор крови, биохимический анализ, анализ мочи и гистопатология почки.

В табл. 2 приведено краткое описание результатов, полученных от эффекта введения "испытуемой композиции/состава" против вызванной нефректомией на 5/6 хронической почечной недостаточности у крысы.

Таблица 2

Группа	Анализ сыворотки						Анализ мочи	
	Креатинин		АМК		IL-6		Скорость клубочковой фильтрации	
	мг/дл	% снижения креатинина	мг/дл	% снижения АМК	пг/мл	% снижения IL-6	мл/мин/кг	% увеличения СКФ
G1 (холостой контроль)	0,83	-	30,46	-	129,67	-	8,00	-
G2 (Контроль засолевания)	1,50	-	82,26	-	180,65	-	5,50	-
G3 (ПЭА)	1,12	25,63	60,98	25,87	162,18	10,22	6,50	18,18
G4 (холекальциферол)	1,40	7,02	75,63	8,05	178,45	1,22	5,65	2,73
G5 (кверцетин)	1,44	4,02	76,62	6,85	175,15	3,04	5,64	2,55
G6 (ресвератрол)	1,41	6,30	74,51	9,42	174,42	3,45	5,75	4,55
G7 (P+Q+C)	0,88	41,72	36,04	56,19	130,31	27,87	7,35	33,64
G8 (P+Q+C+R)	0,89	40,93	35,98	56,26	130,11	27,98	7,41	34,73
G9 (ловартан)	1,22	18,98	52,81	35,80	141,67	21,58	6,80	23,64

Все вышеуказанные значения представлены как средние

#### Интерпретация и заключение.

Поскольку существует множество причин возникновения почечных заболеваний, как обсуждалось выше в описании, существуют важные биомаркеры, такие как креатинин сыворотки, азот мочевины крови (АМК) и уровень IL-6, для диагностики ХПН, причем уровень этих параметров значительно повышается.

Этот эффект наблюдали в крысиной модели, используемой при исследовании в течение 10 недель, причем после индуцирования ХПН наблюдали значительное повышение уровня креатинина сыворотки, АМК и IL-6, когда активность G2 сравнивали с G1. Это в итоге подтверждает, что модель заболевания была успешно индуцирована с получением состояния ХПН у всех животных.

#### Анализ важных биомаркеров.

Что очевидно из данных, подытоженных в табл. 2, значительное снижение креатинина сыворотки, АМК и IL-6 наблюдали во всех группах животных.

% снижения креатинина от отдельного действия лекарственного средства, вводимого в группы G3, G4, G5, G6 и G9, наблюдали как 25,63, 7,02, 4,02, 6,30 и 18,98 соответственно, тогда как испытуемая(ые) композиция(и) G7 и G8 по настоящему изобретению показала(и) значительное снижение на 41,72 и 40,93 соответственно.

% снижения АМК от отдельного действия лекарственного средства, вводимого в группы G3, G4, G5, G6 и G9, наблюдали как 25,87, 8,05, 6,85, 9,42 и 35,80 соответственно, тогда как испытуемая(ые) композиция(и) G7 и G8 по настоящему изобретению показала(и) значительное снижение на 56,19 и 56,26 соответственно.

% снижения IL-6 от отдельного действия лекарственного средства, вводимого в группы G3, G4, G5, G6 и G9, наблюдали как 10,22, 1,22, 3,04, 3,45 и 21,58 соответственно, тогда как испытуемая(ые) композиция(и) G7 и G8 по настоящему изобретению показала(и) значительное снижение на 27,87 и 27,98 соответственно.

Подобным образом, в случае пациентов с ХПН, другие важные параметры оценки представляют собой скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая снижается ввиду отказа почки. Как видно из табл. 2, значительное увеличение СКФ наблюдали во всех группах лечения.

% увеличения СКФ от отдельного действия лекарственного средства, вводимого в группы G3, G4, G5, G6 и G9, наблюдали как 18,18, 2,73, 2,55, 4,55 и 23,64 соответственно, тогда как испытуемая(ые) композиция(и) G7 и G8 по настоящему изобретению показала(и) значительное увеличение на 33,64 и 34,73 соответственно.

На основании полученного выше результата можно сделать вывод, что тестовая композиция/состав имеет синергическую активность относительно отдельных компонентов, а также лечение является эффективным для регулирования почечных функций.

#### Результаты аутопсии.

Цвет почки становился бледнее, ближе к белому цвету, в случае ХПН у пациентов ввиду некроза клеток почки (нефрона), и при этом было плохое кровоснабжение и плохая фильтрация через почку. При исследовании во время аутопсии наблюдали, что в случае G2 цвет почки был белым ввиду тяжелого повреждения почки, и при этом ухудшалась почечная функция. Тогда как в случае всех групп лечения (G3-G9) цвет почки был коричневато-красным ввиду улучшения почечной функции вследствие соответствующих лечений.

Кроме того, в случае пациента с ХПН при гистопатологии тяжелое повреждение нефрона было очевидным. В данном эксперименте было значительное разрушение нефронов, наблюдаемое в случае гистопатологии почки в G2, однако повреждение нефрона было сравнительно меньшим во всех группах лечения (G3-G9), в частности, когда давали испытуемую композицию/состав.

Кроме того, в случае любой из групп животных смертность не наблюдалась.

#### Вывод.

На основании экспериментального исследования, проводимого на животных, можно сделать вывод, что испытуемая композиция/состав по настоящему изобретению, как было обнаружено, является более

эффективной для улучшения состояния при хронической почечной недостаточности (ХПН), вызванной воспалением и/или недостаточной экспрессией клото, или предотвращения ее развития и имеет синергический эффект по сравнению с отдельными лекарственными средствами.

Кроме того, результаты аутопсии также показали, что фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению была безопасной и эффективной для пациентов с ХПН.

Несмотря на то что изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылкой на некоторые варианты его реализации, специалист в данной области техники поймет, что могут быть осуществлены различные адаптации, изменения, модификации, замены, исключения или добавления процедур и протоколов без выхода за рамки сущности и объема изобретения. Например, эффективные дозировки, отличающиеся от конкретных дозровок, указанных в настоящем документе выше, могут быть применены в результате вариаций ответной реакции млекопитающего, подвергающегося лечению, для любых указаний на соединения по изобретению, которые указаны выше. Наблюдаемые специфические фармакологические реакции могут варьироваться в соответствии и в зависимости от конкретных активных выбранных соединений или в зависимости от того, присутствуют ли фармацевтические носители, а также тип используемого состава и режим введения, при этом такие ожидаемые вариации или отличия в них соответствуют целям и практической реализации настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что изобретение определено объемом пунктов формулы изобретения и что такие пункты формулы изобретения следует интерпретировать в широком смысле по мере целесообразности.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию:
  - (a) пальмитоилэтаноламида (ПЭА);
  - (b) одного или более встречающихся в природе ингибиторов гидролазы амида жирной кислоты (ГАЗК), где встречающийся в природе ингибитор ГАЗК выбран из кверцетина, мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, биоханина А, генистеина, даидзеина или их комбинации; и
  - (c) холекальциферола.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой ПЭА находится в микронизированной или немикронизированной форме.
3. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой количество ПЭА находится в диапазоне от 30 до 70 мас.% композиции.
4. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой встречающийся в природе ингибитор ГАЗК выбран из кверцетина, генистеина, даидзеина или их комбинации.
5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой количество встречающегося в природе ингибитора ГАЗК находится в диапазоне от 0,5 до 60 мас.% композиции.
6. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой количество холекальциферола находится в диапазоне от 0,05 до 10 мас.% композиции.
7. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция дополнительно содержит природный антиоксидант, витамин, кофермент или их комбинацию.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой природный антиоксидант выбран из ресвератрола, витамина Е, глутатиона, селена или их комбинации.
9. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой количество природного антиоксиданта находится в диапазоне от 0,04 до 50 мас.% композиции.
10. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой витамин выбран из метилкобаламина, цианокобаламина, бенфотиамина или их комбинации.
11. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой количество витамина находится в диапазоне от 0,01 до 10 мас.% композиции.
12. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой кофермент выбран из убидекаренона, тиаминпирофосфата, флавинадениндуклеотида или их комбинации.
13. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой количество кофермента находится в диапазоне от 5 до 10 мас.% композиции.
14. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.
15. Фармацевтическая композиция по п.14, где фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из разбавителя, дезинтегрирующего средства, связующего, смазывающего вещества, глиданта, солюбилизующего средства, растворителя и их комбинаций.
16. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой количество разбавителя находится в диапазоне от 1 до 30 мас.% композиции; дезинтегрирующего средства находится в диапазоне от 1 до 7 мас.% композиции; связующего находится в диапазоне от 0,4 до 3 мас.% композиции; солюбилизующего средства находится в диапазоне от 0,5 до 3 мас.% композиции; смазывающего вещества находится в диапазоне от 0,4 до 3 мас.% композиции;

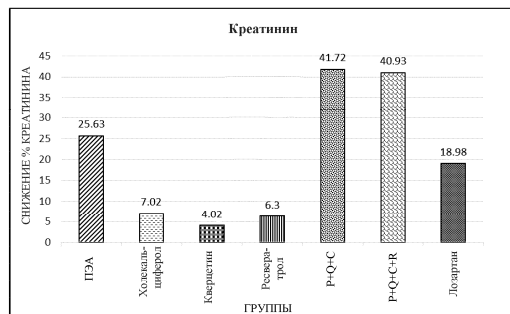
глиданта находится в диапазоне от 0,5 до 5 мас.% композиции или растворитель находится в достаточном количестве.

17. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция находится в виде таблетки, капсулы, пилюли, твердой капсулы, заполненной жидкостью или твердым веществом, мягкой капсулы, пакета-саше, порошка, гранулы, суспензии, раствора или состава с регулируемым высвобождением.

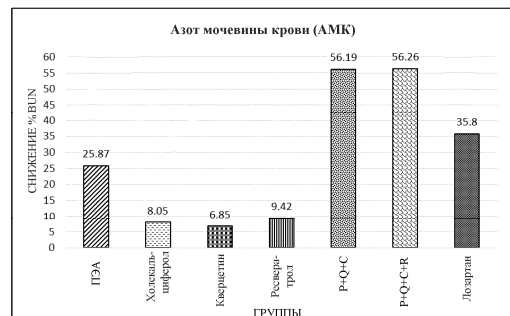
18. Способ получения композиции по п.1, включающий:

- взвешивание по отдельности всех ингредиентов в отдельных контейнерах;
- просеивание ранее взвешенных ПЭА, природного(ых) ингибитора(ов) ГАЖК, по отдельности;
- смешивание содержимого на этапе (b);
- получение раствора связующего, содержащего холекальциферол, в отдельном контейнере, добавление его на стадию (c) и просеивание гранулированной влажной массы для получения гранул;
- сушку полученных гранул, пока уровень сухости (УС) не снизится до 1,3-1,7% об./об.;
- просеивание высушенных гранул через подходящее сито и
- просеивание ранее взвешенных смазывающего(их) вещества(веществ) или глиданта(ов) по отдельности через подходящее сито и добавление на этап (f) для получения композиции/состава.

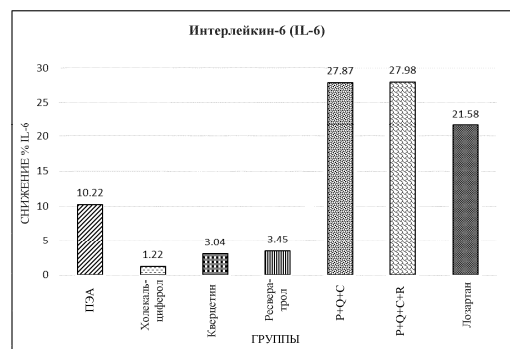
19. Способ по п.18, где стадия (b) включает просеивание ранее взвешенных ПЭА, природного(ых) ингибитора(ов) ГАЖК, природного(ых) антиоксиданта(ов), витамина, кофермента, разбавителя(ей) и дезинтегрирующего(их) средства(средств) по отдельности.



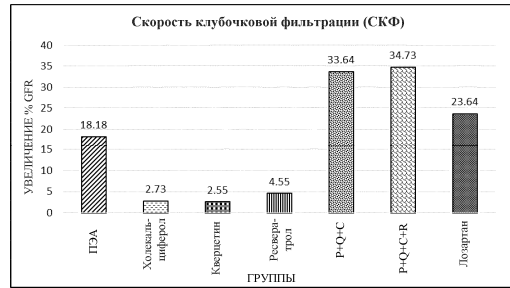
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

