

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038018**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.23</p> <p>(21) Номер заявки
201890815</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2016.09.27</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
<i>A61K 45/06</i> (2006.01)
<i>A61K 9/16</i> (2006.01)
<i>A61K 9/50</i> (2006.01)
<i>A61K 31/198</i> (2006.01)
<i>A61K 31/401</i> (2006.01)
<i>A61K 31/405</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4172</i> (2006.01)
<i>A23L 33/175</i> (2016.01)</p> |
|---|---|

**(54) АМИНОКИСЛОТНЫЕ КОМПОЗИЦИИ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ И СПОСОБ ИХ
ПОЛУЧЕНИЯ**

- | | |
|--|---|
| <p>(31) 62/233,695</p> <p>(32) 2015.09.28</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2018.10.31</p> <p>(86) PCT/IB2016/055773</p> <p>(87) WO 2017/055997 2017.04.06</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭйПиАр ЭППЛАЙД ФАРМА
РИСЕРЧ С.А. (СН)</p> <p>(72) Изобретатель:
Рейнер Альберто, Рейнер Джорджо
(ИТ)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (РУ)</p> | <p>(56) EP-A1-1774858
GB-A-1217365
WO-A1-0067797
WO-A1-2011043647
GIOVANNINI MARCELLO ET AL.:
"Randomized Controlled Trial of a Protein Substitute
with Prolonged Release on the Protein Status of
Children with Phenylketonuria", JOURNAL OF THE
AMERICAN COLLEGE OF NUTRIT, vol. 33,
no. 2, 2014, pages 103-110, XP008182551, ISSN:
0731-5724, DOI: 10.1080/07315724.2013.857281
[retrieved on 2014-04-14] the whole document page
104, right-hand column, last paragraph - page 105, left-
hand column, last paragraph
Anonymous: "Afenil Micro 3H", Internet
citation, 2014, XP002765113, Retrieved from the
Internet: URL: http://www.piamfarmaceutici.com/Internet/medifood/Prodotti.aspx?P=100&C=12 [retrieved
on 2016-12-09] the whole document
WO-A1-2016112170</p> |
|--|---|

- (57) Изобретение относится к аминокислотной композиции, в которой используются аминокислоты с модифицированным высвобождением, характеризующиеся улучшенными параметрами фармакокинетики, метаболизма и усвояемости, и способу ее получения, где композиция предназначена для перорального введения для лечения или сдерживания развития заболевания, которое требует строгого контроля потребления аминокислот, при этом композиция содержит аминокислоты с модифицированным высвобождением и отличается тем, что а) гидроксиметилпропилцеллюлозу или этилцеллюлозу или их комбинацию целиком смешивают с указанными аминокислотами; или б) покрытие на указанных аминокислотах содержит этилцеллюлозу или комбинацию этилцеллюлозы и глицерилдибегената.

B1**038018****038018 B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к аминокислотным композициям для перорального введения и лекарственным формам аминокислот, которые характеризуются повышенной точностью дозирования, улучшенными вкусовыми качествами и улучшенной фармакокинетикой, обеспечивающими оптимальный терапевтический эффект.

Уровень техники изобретения

Аминокислоты представляют собой необходимые строительные блоки, используемые организмом человека в синтезе белков, которые организм получает, главным образом, из диетических источников белков. Человеческий организм использует для синтеза белков девятнадцать отдельных аминокислот с L-конфигурацией. Некоторые из этих аминокислот называют "эссенциальные аминокислоты", потому что организм не может их самостоятельно синтезировать. Другие аминокислоты не являются "эссенциальными", потому что организм может их синтезировать.

Расщепление диетарных белков до аминокислот начинается в желудке благодаря сочетанию активностей пепсиногена, пепсина и соляной кислоты, приводящему к образованию олигопептидов. Расщепление продолжается в двенадцатиперстной кишке после поступления пищи из желудка через пилорус, где совместная активность желчи, бикарбонатов и ферментов поджелудочной железы приводит к образованию отдельных аминокислот. Montgomery R. et al., 1988; Baracos, 2004. Затем высвобожденные аминокислоты абсорбируются из тонкой кишки в портальную вену посредством процессов активного стереоспецифического транспорта, специфичных для аминокислот. Секреция аминокислот в кишечнике является сопутствующим механизмом. Дипептиды и трипептиды также могут абсорбироваться из тонкого кишечника, но они в конечном итоге гидролизуются до аминокислот в энтероцитах. Данные процессы в значительной степени зависят от pH. Когда пища попадает внутрь, желудок выделяет соляную кислоту и pH уменьшается примерно до 2. После пилорического клапана pH постепенно увеличивается от 4 до 7 в результате секреции щелочной желчи. Буферная система не дает pH подниматься до значений, превышающих примерно 7,5-7,8.

Время, необходимое для расщепления диетарных белков, представляет собой сумму времени, затрачиваемого на фазу опорожнения желудка, и времени, необходимого для гидролиза в тонком кишечнике. Время, необходимое для завершения обоих указанных процессов, может варьировать в зависимости от приема пищи, потребления белка, наличия заболевания и приема сопутствующих лекарственных средств, при этом прием пищи является наиболее распространенным определяющим фактором. Amidon et al., 1995, указывают, что время опорожнения желудка составляет примерно 3,5 ч после приема пищи с высоким содержанием жира, примерно 1,5 ч после приема пищи со средним содержанием жира и примерно через 10-20 мин после приема 250 мл воды. Keohane et al., 1985, описывают, что время, необходимое для гидролиза аминокислот в тонком кишечнике, в среднем составляет около 3 ч, и что это время зависит от отдельных белков и аминокислот. Этот гидролиз начинается сразу после опорожнения желудка и проходит через пилорический клапан и длится несколько часов в первом отделе тонкой кишки, а именно в тощей кишке.

Аминокислоты обычно вводят в качестве добавок к рациону для облегчения синтеза белка, особенно если требуется увеличение мышечной массы. Специально составленные сочетания аминокислот также вводят для поддержания здорового питания людей с особыми ограничениями и требованиями к пищевому рациону. Например, при фенилкетонурии организм не способен метаболизировать фенилаланин до тирозина из-за отсутствия необходимых ферментов. Фенилаланин вместо этого разлагается на несколько токсичных побочных продуктов. Montgomery et al., 1988; Waisbren et al., 2007.

Фенилаланин является эссенциальной аминокислотой, которая обычно метаболизируется до тирозина под действием фермента фенилаланин-гидроксилазы. При фенилкетонурии данный фермент отсутствует или не функционирует должным образом и фенилаланин декарбоксилируется с образованием разных соединений, три из которых являются токсичными: фенилпируват, фениллактат и фенилацетат. При таком метаболическом нарушении диетическое потребление фенилаланина должно быть уменьшено, а диета должна содержать аминокислоту тирозин, поскольку она является необходимой. Ney D.M. et al., 2014; Dioguardi, 2011; Waisbren et al., 2007.

Эффективная стратегия лечения фенилкетонурии состоит из специально составленных композиций аминокислот, в которых отсутствует фенилаланин и присутствует тирозин. Поскольку фенилаланин нельзя удалить из большинства диетических источников белка, такие аминокислотные добавки обычно заменяют диетические белки, которые полностью исключаются из рациона. Vliet Van D. et al., 2014. Однако пациентов с фенилкетонурией можно лечить с использованием тщательно контролируемых диетарных белков, которые содержат очень мало фенилаланина. Gropper S.S. et al., 1991.

Примеры существующих на рынке аминокислотных композиций для лечения фенилкетонурии включают в себя композиции с торговыми наименованиями Antifen™, Nutricia XP2™ (Maxamaid) и Milupa PKU2™ (Secunda). Nutricia XP2 и Milupa PKU2 также содержат витамины и минералы. В нижеследующей табл. А приведены составы этих продуктов в пересчете примерно на 100 г аминокислот каждой композиции, без учета содержания витаминов и минералов.

Таблица А

	Antifen™ ¹	Nutricia XP2™ ²	Milupa PKU2™ ³
Компонент	г	г	г
Аланин	7,60	4,05	4,03
Аргинин	7,83	7,20	3,32
Аспарагиновая кислота	11,30	6,70	9,48
Цистин	1,17	2,66	2,25
Глутаминовая кислота	-----	-----	19,92
Глутамин	12,50	4,94	-----
Глицин	4,80	6,35	2,25
Гистидин	2,73	4,11	2,25
Изолейцин	3,23	6,35	5,69
Лейцин	7,20	10,86	9,37
Лизин	8,19	7,37	6,64
Метионин	2,14	1,73	2,25
Пролин	4,89	7,70	9,01
Серин	8,10	4,66	4,98
Таурин	0,25	1,17	-----
Треонин	3,80	5,33	4,51
Триптофан	1,25	2,14	1,66
Тирозин	7,50	9,64	5,57
Валин	5,40	6,97	6,64
Карнитин	0,11	0,06	0,18

¹ <http://www.dmfmetabolic.it/wp-content/uploads/2013/10/AntifenIntegrale.pdf>

² <http://www.nutricia.it/prodotti/xp2-maxamaid/>

³ <http://www.nutricia.it/prodotti/pku-2-secunda/>

Другие состояния, при которых вводят полученные промышленным способом специально составленные аминокислотные композиции, используя ту же стратегию, обеспечивающую присутствие всех эссенциальных и не эссенциальных аминокислот, но отсутствие аминокислот, которые организм не способен метаболизировать, включают тирозинемию, лейциноз, метилмалоновую ацидемию, гомоцистинурию, гиперглицинемию, изовалериановую ацидемию, пропионовую ацидемию и глутаровую ацидемию (типы II, ПА или ПВ).

Свободные аминокислоты могут обладать многочисленными недостатками по сравнению с природными белками, обусловленными быстрой абсорбцией аминокислот, что приводит к более высокой нагрузке диетарных кислот, особенно при введении более высоких доз.

Кроме того, вкус и запах некоторых коммерческих композиций аминокислот являются неприятными, что для многих людей, особенно для детей грудного и раннего возраста, затрудняет их проглатывание в регулярном режиме. Кроме того, такие композиции высвобождаются сразу после проглатывания, что приводит к совершенно иной картине абсорбции, чем при потреблении белков.

Одной из целей настоящего изобретения является ограничение катаболизма аминокислот, вызванного потреблением свободных аминокислот, и подавления метаболической способности организма.

Другой целью настоящего изобретения является улучшение вкуса аминокислотных композиций для перорального введения.

Следующей целью настоящего изобретения является предоставление уникальных лекарственных форм аминокислот, которые можно съедать непосредственно без необходимости перерастворения.

Еще одной целью настоящего изобретения является получение композиций аминокислот с модифицированными характеристиками высвобождения, которые более точно имитируют картину абсорбции белков, наблюдающуюся после их проглатывания.

Сущность изобретения

Разработаны аминокислотные композиции с модифицированным высвобождением, которые позво-

ляют преодолеть вышеуказанные недостатки. Аминокислотные композиции обладают более приятным вкусом и, что наиболее важно, имитируют профиль высвобождения аминокислот из натуральных пищевых источников. В частности, для получения композиций используют механизм замедления высвобождения, позволяющий модифицировать высвобождение аминокислот из композиции, чтобы имитировать скорость высвобождения аминокислот из природных белков.

В ограниченных испытаниях, проведенных до настоящего времени, несколько отдельных аминокислот и сочетаний аминокислот, модифицированных с целью достижения конкретных характеристик высвобождения *in vitro*, демонстрируют статистически превосходное улучшение концентраций аминокислот в плазме по сравнению с аналогичными композициями свободных аминокислот. Таким образом, в первом основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую одну или несколько аминокислот с модифицированным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более $x\%$ аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (pH 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где $x\%$ составляет 90%, 80%, 70%, 60%, 50% или даже 40%.

В исследовании биодоступности на животных *in vivo* неожиданно было обнаружено, что изолейцин, лейцин, тирозин и валин, характеризующиеся описанным здесь модифицированным высвобождением, неизменно дают максимальную концентрацию в крови, которая значительно меньше максимальной концентрации, обеспечиваемой аналогичной композицией свободных аминокислот. Таким образом, во втором основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую аминокислоту с модифицированным высвобождением, выбранную из аргинина, изолейцина, лейцина, тирозина и валина, где композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более $x\%$ аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (pH 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где $x\%$ составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%.

Другой основной вариант осуществления относится к определенной группе аминокислот, аминокислотам с разветвленной цепью и неожиданному открытию, что аминокислоты с разветвленной цепью в совокупности, если они модифицированы с целью достижения описанного здесь высвобождения, дают значительно более низкую C_{max} и более высокую C_{last} , чем C_{max} и C_{last} , которые дает аналогичная композиция свободных аминокислот. Таким образом, в другом основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую одну или несколько аминокислот с разветвленной цепью с модифицированным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более $x\%$ аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (pH 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где $x\%$ составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%.

Следующий основной вариант осуществления относится к другой конкретной группе аминокислот, эссенциальным аминокислотам, которые после модификации с целью достижения описанного здесь высвобождения, дают значительно более низкую C_{max} и значительно более высокую C_{last} , чем аналогичная композиция, свободных аминокислот. Таким образом, в другом основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую одну или несколько эссенциальных аминокислот с модифицированным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г эссенциальных аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более $x\%$ аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (pH 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где $x\%$ составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%.

Следующий основной вариант осуществления относится к другой группе аминокислот, большим нейтральным аминокислотам (за исключением фенилаланина, тирозина и метионина), которые после модификации с целью достижения описанного здесь высвобождения, неожиданно дают значительно более низкую C_{max} и значительно более высокую C_{last} , чем аналогичная композиция, свободных аминокислот. Таким образом, в другом основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую одну или несколько больших нейтральных аминокислот с модифицированным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г больших нейтральных аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более $x\%$ аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (pH 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где $x\%$ составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%.

В седьмом основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую сочетание эссенциальных аминокислот с модифицирован-

ным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более x% аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (pH 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где x% составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%.

Композиции предпочтительно находятся в виде пищевых гранул, которые можно смешивать с другими пищевыми продуктами, такими как йогурт, или крупных жевательных таблеток, которые нельзя проглотить целиком, но их необходимо съесть как бисквит в несколько укусов. Количество аминокислот в композициях с однократной дозой зависит от метаболических потребностей индивидуума, подлежащего лечению, в основном оно зависит от возраста, пола, веса и физической активности человека, а также от того, страдает ли человек от метаболического нарушения, ограничивающего потребление одной или нескольких аминокислот, как подробно описано в данном документе.

Композиция может содержать одну, все или любое сочетание эссенциальных и не эссенциальных аминокислот и может быть специально разработана для любого применения, где желательно добавление аминокислот. Композиции особенно хорошо подходят для лечения людей с нарушениями процессинга аминокислот, такими как фенилкетонурия, тирозинемия, лейциноз, метилмалоновая ацидемия, гомоцистинурия, гиперглицинемия, изовалериановая ацидемия, пропионовая ацидемия и глутаминовая ацидемия.

Модифицированное высвобождение можно обеспечить с помощью ингредиентов, упоминаемых здесь как средства, замедляющие высвобождение, средства для преимущественного высвобождения аминокислот в тощей кишке и т.д. Эти средства способны обеспечивать модифицированное высвобождение аминокислот из композиции при проглатывании или при тестировании в растворяющих средах. Альтернативно, они способны продлевать или замедлять высвобождение аминокислот, так что некоторые из аминокислот не высвобождаются дольше в процессе пищеварения, например до того, как композиция достигнет среды с более высоким pH в тонкой кишке. Данные средства даже способны в полученной подходящим способом композиции обеспечивать высвобождение подгруппы аминокислот из композиции со скоростью высвобождения, отличной от скорости высвобождения других аминокислот. Композиции предпочтительно высвобождаются в соответствии с их модифицированным характером высвобождения в процессе тестирования при фиксированном значении pH.

Другие аспекты настоящего изобретения включают применение композиций для лечения или сдерживания развития заболевания, которое требует строгого контроля потребления аминокислот, обычно вследствие нарушения метаболизма аминокислот. Таким образом, в другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, состоящей из фенилкетонурии, тирозинемии, лейциноза, метилмалоновой ацидемии, гомоцистинурии, гиперглицинемии, изовалериановой ацидемии, пропионовой ацидемии и глутаминовой ацидемии у пациента, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение пациенту аминокислотной композиции настоящего изобретения.

Следующий вариант осуществления относится к способам получения композиций настоящего изобретения, причем в данном варианте осуществления настоящее изобретение предлагает способ получения композиции настоящего изобретения, включающий в себя

- (a) получение первой смеси, содержащей одну аминокислоту или несколько аминокислот;
- (b) приведение указанной смеси в контакт с увлажняющим средством или растворителем (например, спиртом и/или органическим растворителем и/или водой) и связующим средством с получением влажной смеси;
- (c) необязательное пропускание указанной влажной смеси через сито с получением однородного влажного гранулята;
- (d) сушку указанного однородного влажного гранулята с получением сухого гранулята;
- (e) необязательно пропускание сухого гранулята через сито с получением однородного сухого гранулята и
- (f) необязательно покрытие сухого гранулята одним или несколькими покрывающими средствами, обеспечивающими модифицированное высвобождение указанного сухого гранулята.

Подходящие покрывающие средства включают в себя, например, целлюлозные полимеры, жирные кислоты, воски и другие покрывающие средства, способные обеспечить модифицированное высвобождение указанного сухого гранулята. Подходящие методы нанесения покрытия включают в себя, например, нанесение покрытия в псевдооживленном слое и гранулирование из расплава. Сухие грануляты можно ввести в любую традиционную лекарственную форму, но предпочтительно их используют в виде лекарственной формы без дополнительной модификации, которую можно легко получить путем смешивания с другими ингредиентами, такими как ароматизаторы и неактивные наполнители или добавки, или с активными ингредиентами, такими как витамины, минералы и углеводы. Альтернативно сухие грануляты могут быть спрессованы в жевательную таблетку.

Дополнительные преимущества изобретения частично изложены в нижеследующем описании и частично будут очевидны из описания или могут стать очевидными при осуществлении изобретения. Пре-

имущества изобретения реализуют и достигают с помощью элементов и сочетаний, особо указанных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что и приведенное выше общее описание, и ниже следующее подробное описание являются иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленное изобретение.

Описание чертежей

На фиг. 1 представлены 19 аминокислот, используемых человеческим организмом для синтеза белков и классифицированных в соответствии со структурой и свойствами на алифатические, ароматические, кислотные, основные, сульфированные и pK_a ;

на фиг. 2 представлены эссенциальные аминокислоты, т.е. аминокислоты, которые не продуцируются в организме путем биохимического синтеза, но должны поступать с пищей, как описано Montgomery et al., 1988;

на фиг. 3 приведено графическое изображение профиля высвобождения в зависимости от времени непокрытого триптофана, полученного по способу примера 7 с использованием двух разных скоростей лопастей, по сравнению с триптофаном, полученным по способу настоящего изобретения;

на фиг. 4 приведено графическое изображение профиля высвобождения в зависимости от времени из композиции примера 8 с использованием растворяющей среды при pH 1,2 и скорости лопасти 50 об/мин;

на фиг. 5 приведено графическое изображение профиля высвобождения в зависимости от времени из композиции примера 9 при экспериментальных условиях, описанных в примере 8, но с использованием метода "вращающейся корзинки" вместо лопасти;

на фиг. 6 приведено графическое изображение весовых профилей высвобождения композиции, содержащей смесь аминокислот, в зависимости от времени, из композиции примера 10, при экспериментальных условиях, описанных в примере 10;

на фиг. 7 приведено графическое изображение весовых профилей растворения композиции свободных аминокислот, описанной в табл. 10b примера 11, протестированной по способам, описанным в примере 11;

на фиг. 8 изображены кривые профилей растворения 18 отдельных аминокислот из смеси APR AA (bkT037/71);

на фиг. 9 приведено графическое изображение весового профиля растворения четырех отдельных композиций аминокислот с модифицированным высвобождением, покрытых этилцеллюлозой, полученных и протестированных с использованием способов и композиций, описанных в примере 11 и табл. 10d и 10e;

на фиг. 10 приведены кривые профилей растворения 18 отдельных аминокислот из партии 2 APR (bkT037/72-2), табл. 10, полученные путем тестирования по способам, описанным в примере 11;

на фиг. 11 приведены кривые профилей растворения 18 отдельных аминокислот из партии 4 APR (bkT037/72-4), табл. 10g, полученные путем тестирования по способам, описанным в примере 11;

на фиг. 12 приведены кривые весового профиля растворения совокупных аминокислот из четырех отдельных композиций аминокислот с модифицированным высвобождением, покрытых этилцеллюлозой/глицерилдигенатом, полученных и протестированных по способу, описанному в примере 12, с использованием композиций, описанных в табл. 11a;

на фиг. 13 приведены кривые профилей растворения 18 отдельных аминокислот из партии 5 APR (bkT037/73-5) (табл. 11c) при тестировании по способам, описанным в примере 12;

на фиг. 14 приведены кривые профилей растворения 18 отдельных аминокислот из партии 7 APR (bkT037/72-7) (табл. 11d) при тестировании по способам, описанным в примере 12;

на фиг. 15 приведены кривые весовых профилей растворения совокупных аминокислот из четырех отдельных тестируемых композиций настоящего изобретения (партия 2 APR/bkT037/72-2, партия 4 APR/bkT037/72-4, партия 5 APR/bkT037/73-5, партия 7 APR/bkT037/72-7) и смеси свободных аминокислот bkT037/71, полученной и протестированной по способам, описанным в примерах 11 и 12;

на фиг. 16 приведены средние концентрации в плазме свиней 14 аминокислот в зависимости от времени в совокупности для двух отдельных аминокислотных композиций настоящего изобретения с модифицированным высвобождением, одной композиции свободной аминокислоты и казеина, как описано в примере 14;

на фиг. 17 приведены средние концентрации в плазме свиней эссенциальных аминокислот в зависимости от времени в совокупности для двух отдельных аминокислотных композиций настоящего изобретения с модифицированным высвобождением, одной композиции свободной аминокислоты и казеина, как описано в примере 14;

на фиг. 18 приведены средние концентрации в плазме свиней аминокислот с разветвленной цепью с течением времени в совокупности для двух отдельных аминокислотных композиций настоящего изобретения с модифицированным высвобождением, одной композиции свободной аминокислоты и казеина, как описано в примере 14;

на фиг. 19 приведены средние концентрации в плазме свиней больших аминокислот с нейтральной цепью в зависимости от времени в совокупности для двух отдельных аминокислотных композиций на-

стоящего изобретения с модифицированным высвобождением, одной композиции свободной аминокислоты и казеина, как описано в примере 14.

Подробное описание

Определения.

Если контекст явно не указывает иное, подразумевается, что использование в данном описании форм в единственном числе включает в себя ссылку на множественное число. Так, например, термин "углеводород" включает в себя смеси двух или более таких углеводородов, и т.п. Слово "или" или используемые здесь подобные термины относятся к одному члену определенного списка, а также включают в себя любое сочетание членов данного списка.

Используемый здесь термин "примерно" или "са." позволяет учитывать вариабельность, допускаемую в фармацевтической промышленности и присущую фармацевтическим продуктам, такую как различия в дозировке и биодоступности продукта вследствие вариаций промышленного способа получения и деградации продукта с течением времени. Этот термин допускает любое изменение, которое в практике применения фармацевтических препаратов позволило бы оценивать продукт в случае необходимости как фармацевтически эквивалентный или биоэквивалентный или как тот и другой, в соответствии с указанной дозировкой заявленного продукта. Следует понимать, что все числовые значения, указанные в данном документе, могут предваряться термином "примерно".

Термин "независимо" используется для обозначения того, что отдельные элементы, характеризующиеся набором потенциальных переменных, не обязательно определяются одной и той же переменной. Так, например, если композиция содержит z% элемента А и z% элемента В, а z может независимо составлять 10% или 20%, композиция может содержать 10% элемента А и 10% элемента В или 10% элемента А и 20% элемента В и т.д.

Термин "аминокислота" относится к любой природной аминокислоте, способной участвовать в синтезе пептидов и белков. Для простоты аминокислоты часто записывают без указания стереоконфигурации, хотя понятно, что аминокислота должна присутствовать в виде природного стереоизомера.

В композициях настоящего изобретения аминокислоты могут присутствовать в виде свободного основания, в виде соли хлористоводородной кислоты или в виде другой подходящей соли. Термин "эссенциальная аминокислота" относится к любой аминокислоте, которую организм не способен сам продуцировать, и которая должна быть получена из внешнего источника. Эссенциальные аминокислоты, которые могут входить в состав композиций настоящего изобретения, включают в себя L-изолейцин, L-лейцин, L-лизин, L-треонин, L-триптофан, L-валин, L-метионин, L-фенилаланин, L-гистидин и L-аргинин, а также их любые фармацевтически приемлемые соли (две последние из указанных аминокислот считаются эссенциальными только для младенцев, хотя для простоты они упоминаются здесь как "эссенциальные аминокислоты").

Термин неэссенциальная аминокислота относится к любой аминокислоте, отличной от эссенциальной аминокислоты, и, следовательно, включает в себя, например, L-аланин, L-аспарагиновую кислоту, L-цистин, L-глутамин и/или L-глутаминовую кислоту, глицин, L-пролин, L-серин, таурин, L-тирозин и L-карнитин, а также их любые фармацевтически приемлемые соли. Любая из указанных аминокислот может присутствовать в виде свободного основания, соли хлористоводородной кислоты или любой другой подходящей соли.

Термин "аминокислоты с разветвленной цепью" относится к валину, изолейцину и лейцину, а также к их любым фармацевтически приемлемым солям.

Термин "большие нейтральные аминокислоты" в одном варианте относится к триптофану, треонину, валину, изолейцину, лейцину и гистидину, а также к их любым фармацевтически приемлемым солям. В другом варианте осуществления данный термин также включает в себя фенилаланин, метионин и тирозин.

Термин "композиция" относится к готовой или полуготовой композиции фармацевтических или медицинских пищевых продуктов или ингредиентов, включая как активные ингредиенты, так и неактивные вспомогательные вещества или добавки. Данный термин относится к композициям, используемым в процессе производства, готовым композициям и композициям, упакованным в виде конечной разовой дозы.

На протяжении всего описания и формулы изобретения настоящей заявки слово "содержать", а также варианты данного слова, такие как "содержащий" и "содержит", означает "включающий в себя без ограничения" и не предназначается для исключения, например, других добавок, компонентов, целых чисел или стадий.

Используемые в данном описании термины "лечение" и "терапия" относятся к оказанию медицинской помощи пациенту с целью лечения, улучшения, стабилизации или предотвращения заболевания, патологического состояния или расстройства. Данный термин включает в себя активное лечение, т.е. лечение, направленное конкретно на улучшение заболевания, патологическое состояние или расстройство, а также этиотропное лечение, т.е. лечение, направленное на устранение причины связанного с ней заболевания, патологического состояния или расстройства. Кроме того, данный термин включает в себя паллиативное лечение, т.е. лечение, предназначенное для облегчения симптомов, а не для лечения забо-

левания, патологического состояния или расстройства; профилактическое лечение, т.е. лечение, направленное на минимизацию или частичное или полное подавление развития ассоциированного заболевания, патологического состояния или расстройства; и поддерживающее лечение, т.е. лечение, используемое для дополнения другой конкретной терапии, направленной на улучшение ассоциированного заболевания, патологического состояния или расстройства. Данный термин также включает в себя диетарное лечение пациента, который вследствие определенного заболевания или медицинского состояния имеет ограниченную или ухудшенную способность глотать, переваривать, адсорбировать или метаболизировать пищевые продукты или питательные вещества, или у которого есть другие особые медицинские требования к питательным веществам, где диетарное лечение такого пациента невозможно осуществлять только путем изменения обычной диеты.

Термин "модифицированное высвобождение" относится к любой фармацевтической композиции с намеренно измененной скоростью высвобождения с целью достижения желательного терапевтического или фармакокинетического ответа. Так, данный термин включает в себя композиции с продленным высвобождением, характеризующиеся увеличенным временем высвобождения лекарственного средства, или скоростью высвобождения, которая не зависит от pH окружающей среды. Данный термин также включает в себя препараты с отсроченным высвобождением, где высвобождение активного ингредиента из композиции (или ее части) задерживается и происходит после первоначального приема. Композицию с отсроченным высвобождением обычно разрабатывают таким образом, чтобы высвобождение преимущественно происходило после того, как препарат достигнет тонкого кишечника.

Используемый здесь термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, достаточному для достижения желательного биологического ответа. Терапевтически эффективное количество или терапевтически эффективная доза зависит от возраста, пола и массы пациента, а также от текущего состояния здоровья пациента. Специалист в данной области может определить соответствующие дозы в зависимости от указанных и других факторов, помимо указанных в настоящем описании. При использовании в применении к таким питательным веществам, как аминокислоты, минералы, витамины и т.д., данный термин обозначает количество, обычно считающееся необходимым для поддержания метаболических потребностей организма человека.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, которое можно использовать для получения фармацевтической композиции, и которое обычно является безопасным, нетоксичным и не является нежелательным с биологической или иной точки зрения, и включает в себя вещества, приемлемые для ветеринарного применения, а также для продуктов лечебного питания человека, пищевого и фармацевтического применения. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые являются приемлемыми для фармацевтического применения или производства лечебных или пищевых продуктов, как указано выше, и которые обладают требуемой фармакологической или питательной активностью.

Если диапазоны описывают здесь путем указания альтернативных верхних и нижних пределов диапазона, следует понимать, что конечные точки можно комбинировать любым способом, который является математически осуществимым. Так, например, диапазон от 50 или 80 до 100 или 70 можно альтернативно описать в виде ряда диапазонов от 50 до 100, от 50 до 70 и от 80 до 100. Если ряд верхних и нижних границ связан с использованием фазы, и/или если понятно, что верхние границы не ограничиваются нижними, или могут комбинироваться с нижними границами и наоборот. Так, например, диапазон более 40% и/или менее 80% включает диапазоны более 40%, менее 80% и более 40%, но менее 80%.

Если используют конкретную методологию тестирования, описанную в Фармакопее США, или в других принятых в промышленности руководствах, следует понимать, что метод тестирования можно изменить в соответствии с обычной и общепринятой практикой, без изменения основных физических принципов или конечных результатов, что относится к традиционной компетенции квалифицированного специалиста, а приведенные здесь примеры, например, могут потребоваться для тестирования разных лекарственных форм.

Следует понимать, что, если не указано иное, приведенные здесь процентные значения представляют собой массовые проценты, и пропорции также выражены в виде массовых соотношений.

Обсуждение

Изобретение определяется посредством основных вариантов осуществления и подвариантов осуществления, причем следует понимать, что основные варианты осуществления можно комбинировать с целью определения других основных вариантов осуществления, подварианты осуществления можно комбинировать с целью определения дополнительных подэлементов, и подварианты осуществления и сочетания подвариантов осуществления можно объединять со всеми основными вариантами осуществления с целью определения дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Возможность сочетания вариантов осуществления и подвариантов осуществления ограничивается только математической или физической невозможностью.

В первом основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую одну или несколько аминокислот с модифицированным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, вы-

свобождает не более х% аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (рН 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где х% составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%.

Во втором основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую аминокислоту с модифицированным высвобождением, выбранную из аргинина, изолейцина, лейцина, тирозина и валина, где препарат, содержащий 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более х% аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (рН 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где х% составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%.

В третьем основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую аминокислоты с разветвленной цепью с модифицированным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более х% аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (рН 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где х% составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит валин, изолейцин и лейцин, характеризующиеся модифицированным высвобождением.

В четвертом главном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую сочетание эссенциальных аминокислот с модифицированным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более х% аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (рН 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где х% составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%. В предпочтительном варианте осуществления аминокислоты с модифицированным высвобождением включают в себя аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, треонин, лизин и триптофан.

В пятом основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую большие нейтральные аминокислоты с модифицированным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г больших нейтральных аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более х% аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (рН 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где х% составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит триптофан, треонин, валин, изолейцин, лейцин и гистидин, характеризующиеся модифицированным высвобождением.

В шестом основном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, состоящей из фенилкетонурии, тирозинемии, лейциноза, метилмалоновой ацидемии, гомоцистинурии, гиперглицинемии, изовалериановой ацидемии, пропионовой ацидемии и глутаминовой ацидемии, у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает в себя пероральное введение пациенту композиции настоящего изобретения, определенной в любом из основных вариантов осуществления или подвариантов осуществления.

В седьмом основном варианте осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию для перорального введения, содержащую сочетание эссенциальных аминокислот с модифицированным высвобождением, где композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более х% аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проведенного в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1N соляной кислоты (рН 1,2), при скорости лопасти 50 об/мин, где х% составляет 90, 80, 70, 60, 50 или даже 40%.

В разных подвариантах осуществления композиция может содержать одну из эссенциальных и неэссенциальных аминокислот, все эссенциальные и неэссенциальные аминокислоты или любое сочетание эссенциальных и неэссенциальных аминокислот и может быть специально разработана для любого применения, требующего добавления аминокислот. Данные композиции особенно хорошо подходят для лечения людей с нарушениями процессинга аминокислот, такими как фенилкетонурия, тирозинемия, лейциноз, метилмалоновая ацидемия, гомоцистинурия, гиперглицинемия, изовалериановая ацидемия, пропионовая ацидемия и глутаминовая ацидемия. Другие более конкретные подварианты осуществления описаны более конкретно в табл. В-D. Однако следует понимать, что состав указанных композиций можно варьировать, например, чтобы учесть потребности в аминокислотах младенцев и детей, путем удаления некоторых аминокислот из указанных составов.

В табл. В приведены значения относительной массовой доли девятнадцати аминокислот для общего применения в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением в композициях, предназна-

ченных для добавления аминокислот, а также для лечения фенилкетонурии и тирозинемии. В столбце А приведены предпочтительные диапазоны доли аминокислот, а в столбце В приведен более предпочтительный диапазон подходящих значений доли аминокислот. В табл. В приведены только значения относительной доли аминокислот в композиции. Следовательно, в состав композиций могут быть включены другие ингредиенты. Предпочтительные совокупные скорости высвобождения аминокислот из любой композиции, описанной в табл. В, указаны в первом основном варианте осуществления.

Таблица В

	Общие		Фенилкетонурия		Тирозинемия	
	А	В	А	В	А	В
L-Аланин	2,0-12,0	2,0-7,0	2,0-12,0	2,0-7,0	2,0-12,0	3,5-5,0
L-Аргинин	3,0-10,5	3,0-8,2	3,0-10,5	3,0-8,0	3,0-10,5	7,0-8,0
L-Аспарагиновая кислота	5,0-10,5	5,0-10,5	5,0-10,5	5,0-10,5	5,0-10,5	6,0-8,0
L-Цистин	1,5-4,0	1,5-4,0	1,5-4,0	1,0-3,0	1,5-4,0	2,5-3,5
L-Глутаминовая кислота+глутамин	7,0-25,0	10,0-22,0	7,0-25,0	11,0-22,0	7,0-25,0	8,0-12,0
Глицин	3,5-15,0	4,0-8,0	3,5-15,0	4,0-6,0	3,5-15,0	6,0-8,0
L-Гистидин	2,0-6,5	2,5-5,0	2,0-6,5	2,0-3,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L-Изолейцин	2,0-8,5	4,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,5	2,0-8,5	6,0-8,0
L-Лейцин	8,0-15,0	8,0-14,0	8,0-15,0	8,0-13,0	8,0-15,0	10,0-12,5
L-Лизин	4,5-10,5	4,9-9,0	4,5-10,5	4,9-8,0	4,5-10,5	7,5-9,5
L-Метионин	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	1,5-2,5
L-Фенилаланин	4,0-7,5	4,5-7,0	0,0	0,0	0,0	0,0
L-Пролин	3,5-15,0	4,0-10,0	3,5-15,0	5,0-8,2	3,5-15,0	7,5-9,0
L-Серин	2,0-8,5	3,0-7,0	2,0-8,5	3,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,0
L-Треонин	4,0-7,5	4,0-6,5	4,0-7,5	4,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Триптофан	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0
L-Тирозин	2,5-14,0	6,5-12,0	2,5-14,0	6,5-12,0	0,0	0,0
L-Валин	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	6,5-8,0
L-Карнитин	0,0-0,2	0,05-0,2	0,0-0,2	0,05-0,2	0,0-0,2	0,0-0,2
Таурин	0,05-1,0	0,1-0,7	0,05-1,0	0,2-0,5	0,05-1,0	0,05-0,5

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, указанных в составе общих композиций, приведенных в табл. В (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциальных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав общих композиций, приведенных в табл. В (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, указанных в составе композиций для лечения фенилкетонурии, приведенных в табл. В (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциальных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав композиций для лечения фенилкетонурии, приведенных в табл. В (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, входящих в состав композиций для лечения тирозинемии, приведенных в табл. В (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциальных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав композиций для лечения тирозинемии, приведенных в табл. В (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

В табл. С приведены относительные массовые доли девятнадцати аминокислот, используемых в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением при лейцинозе, метилмалоновой ацидемии, пропионовой ацидемии и глутаровой ацидемии. В столбце А приведены предпочтительные диапазоны подходящих значений доли аминокислот для каждого из указанных метаболических нарушений, тогда как в столбце В приведены более предпочтительные диапазоны подходящих значений доли. В табл. С приведены только значения относительной доли аминокислот в композиции. Следовательно, в состав композиций могут быть включены другие ингредиенты. Предпочтительные совокупные скорости высвобождения аминокислот из любой композиции, описанной в табл. С, указаны в первом основном варианте осуществления.

Таблица С

	Лейциноз		Метилмалоновая ацидемия или пропионовая ацидемия		Глутаровая ацидемия	
	А	В	А	В	А	В
Л-Аланин	2,0-12,0	4,5-6,0	2,0-12,0	Л-Аланин	2,0-12,0	4,5-6,0
Л-Аргинин	3,0-10,5	8,5-10,5	3,0-10,5	Л-Аргинин	3,0-10,5	8,5-10,5
Л-Аспарагино вая кислота	5,0-10,5	7,0-8,5	5,0-10,5	Л-Аспарагин овая кислота	5,0-10,5	7,0-8,5
Л-Цистин	1,5-4,0	3,0-4,0	1,5-4,0	Л-Цистин	1,5-4,0	3,0-4,0
Л-Глутамино вая кислота+Гл утамин	7,0-25,0	9,0-13,0	7,0-25,0	Л-Глутамино вая кислота+Г лутамин	7,0-25,0	9,0-13,0
Глицин	3,5-15,0	7,5-9,5	3,5-15,0	Глицин	3,5-15,0	7,5-9,5
Л-Гистидин	2,0-6,5	4,5-6,0	2,0-6,5	Л-Гистидин	2,0-6,5	4,5-6,0
Л-Изолейцин	0,0	0,0	0,0-0,5	Л-Изолейцин	0,0	0,0
Л-Лейцин	0,0	0,0	10,0- 15,0	Л-Лейцин	0,0	0,0
Л-Лизин	4,5-10,5	8,5-10,5	4,5-10,5	Л-Лизин	4,5-10,5	8,5-10,5
Л-Метионин	1,0-3,0	1,5-3,0	0,0	Л-Метионин	1,0-3,0	1,5-3,0
Л-Фенилalani н	4,0-7,5	5,5-7,0	4,0-7,5	Л-Фенилалан ин	4,0-7,5	5,5-7,0
Л-Пролин	3,5-15,0	9,5-11,0	3,5-15,0	Л-Пролин	3,5-15,0	9,5-11,0
Л-Серин	2,0-8,5	5,5-7,5	2,0-8,5	Л-Серин	2,0-8,5	5,5-7,5
Л-Треонин	4,0-7,5	6,5-8,0	0,0	Л-Треонин	4,0-7,5	6,5-8,0
Л-Триптофан	1,0-4,0	2,5-3,5	1,0-4,0	Л-Триптофан	1,0-4,0	2,5-3,5
Л-Тирозин	2,5-14,0	2,5-7,0	2,5-14,0	Л-Тирозин	2,5-14,0	2,5-7,0
Л-Валин	0,0	0,0	0,0	Л-Валин	0,0	0,0
Л-Карнитин	0,0-0,2	0,02-0,12	0,0-0,2	Л-Карнитин	0,0-0,2	0,02- 0,12
Таурин	0,05-1,0	0,05-1,0	0,05-1,0	Таурин	0,05-1,0	0,05-1,0

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, входящих в состав композиций для лечения лейциноза, приведенных в табл. С (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциальных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав композиций для лечения лейциноза, приведенных в табл. С (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, входящих в состав композиций для лечения метилмалоновой ацидемии, приведенных в табл. С (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, вклю-

чающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциальных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав композиций для лечения метилмалоновой ацидемии, приведенных в табл. С (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, входящих в состав композиций для лечения пропионовой ацидемии, приведенных в табл. С (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциальных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав композиций для лечения пропионовой ацидемии, приведенных в табл. С (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, входящих в состав композиций для лечения глутаровой ацидемии, приведенных в табл. С (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциальных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав композиций для лечения глутаровой ацидемии, приведенных в табл. С (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

В табл. D приведены относительные массовые доли девятнадцати аминокислот, используемых в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением при изовалериановой ацидемии, гомоцистинурии и гиперглицинемии. В столбце А приведены предпочтительные диапазоны подходящих значений доли аминокислот для каждого из указанных метаболических нарушений, тогда как в столбце В приведены более предпочтительные диапазоны подходящих значений доли. В табл. D приведены только относительные проценты аминокислот в композиции. Следовательно, в состав композиций могут быть включены другие ингредиенты.

Предпочтительные совокупные скорости высвобождения аминокислот из любой композиции, описанной в табл. D, указаны в первом основном варианте осуществления.

Таблица D

	Изовалериановая ацидемия		Гомоцистинурия		Гиперглицинемия	
	А	В	А	В	А	В
Л-Аланин	2,0-12,0	4,0-6,0	2,0-12,0	Л-Аланин	2,0-12,0	4,0-6,0
Л-Аргинин	3,0-10,5	7,0-9,0	3,0-10,5	Л-Аргинин	3,0-10,5	7,0-9,0
					10,5	
Л-Аспарагиновая кислота	5,0-10	6,0-7,0	5,0-10,0	Л-Аспарагиновая кислота	5,0-10	6,0-7,0
Л-Цистин	1,5-4,0	2,5-3,5	1,5-4,0	Л-Цистин	1,5-4,0	2,5-3,5
Л-Глутаминовая кислота+Глутамин	7,0-25,0	8,0-9,5	7,0-25,0	Л-Глутаминовая кислота+Глутамин	7,0-25,0	8,0-9,5
Глицин	3,5-15,0	13,0-16,0	3,5-15,0	Глицин	3,5-15,0	13,0-16,0
Л-Гистидин	2,0-6,5	4,0-5,0	2,0-6,5	Л-Гистидин	2,0-6,5	4,0-5,0
Л-Изолейцин	2,0-8,5	2,0-3,5	2,0-8,5	Л-Изолейцин	2,0-8,5	2,0-3,5
Л-Лейцин	0,0	0,0	10,0-15,0	Л-Лейцин	0,0	0,0
Л-Лизин	4,5-10,5	6,0-7,5	4,5-10,5	Л-Лизин	4,5-10,5	6,0-7,5
Л-Метионин	1,0-3,0	1,5-2,5	0,0	Л-Метионин	1,0-3,0	1,5-2,5
Л-Фенилаланин	4,0-7,5	5,0-6,0	4,0-7,5	Л-Фенилаланин	4,0-7,5	5,0-6,0
Л-Пролин	3,5-15,0	13,0-15,0	3,5-15,0	Л-Пролин	3,5-15,0	13,0-15,0
Л-Серин	2,0-8,5	4,0-5,0	2,5-8,5	Л-Серин	2,0-8,5	4,0-5,0
Л-Треонин	4,0-7,5	4,0-5,5	4,0-7,5	Л-Треонин	4,0-7,5	4,0-5,5
Л-Триптофан	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	Л-Триптофан	1,0-4,0	1,5-2,5
Л-Тирозин	2,5-14,0	4,5-6,0	2,5-14,0	Л-Тирозин	2,5-14,0	4,5-6,0
Л-Валин	2,5-10,0	2,5-4,0	2,5-8,0	Л-Валин	2,5-10,0	2,5-4,0
Л-Карнитин	0,0-0,2	0,0-0,15	0,0-0,2	Л-Карнитин	0,0-0,2	0,0-0,15
Таурин	0,05-1,0	0,05-0,5	0,05-1,0	Таурин	0,05-1,0	0,05-0,5
					1,0	

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, входящих в состав композиций для лечения изовалериановой ацидемии, приведенных в табл. D (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциаль-

ных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав композиций для лечения изовалериановой ацидемии, приведенных в табл. D (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, входящих в состав композиций для лечения гомоцистинурии, приведенных в табл. D (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциальных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав композиций для лечения гомоцистинурии, приведенных в табл. D (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением трех или более, пяти или более, 10 или более, или 15 или более, или даже всех аминокислот, входящих в состав композиций для лечения гиперглициемии, приведенных в табл. D (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие варианты осуществления определяют как первый основной вариант осуществления, включающий в себя применение в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением эссенциальных аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью или больших нейтральных аминокислот, входящих в состав композиций для лечения гиперглициемии, приведенных в табл. D (в столбце А или В), доля которых указана в столбцах А или В.

Другие подварианты осуществления определяют как третий основной вариант осуществления, ограниченный значениями относительной доли аминокислот с разветвленной цепью, указанными в табл. E1-E3.

Таблица E1

	Общие		Фенилкетонурия		Тирозинемия	
	А	В	А	В	А	В
L-Изолейцин	2,0-8,5	4,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,5	2,0-8,5	6,0-8,0
L-Лейцин	8,0-15,0	8,0-14,0	8,0-15,0	8,0-13,0	8,0-15,0	10,0-12,5
L-Валин	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Таблица E2

	Лейциноз		Метилмалоновая ацидемия или пропионовая ацидемия		Глутаровая ацидемия	
	А	В	А	В	А	В
L-Изолейцин	0,0	0,0	0,0-0,5	0,0-0,5	2,0-8,5	6,0-8,5
L-Лейцин	0,0	0,0	10,0-15,0	12,0-15,0	10,0-15,0	10,5-13,0
L-Валин	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Таблица Е3

	Изовалериановая ацидемия		Гомоцистинурия		Гиперглицинемия	
	А	В	А	В	А	В
Л-Изолейцин	2,0-8,5	2,0-3,5	2,0-8,5	5,5-7,0	2,0-8,5	6,0-8,5
Л-Лейцин	0,0	0,0	10,0-15,0	10,0-12,0	10,0-15,0	10,0-12,5
Л-Валин	2,5-10,0	2,5-4,0	2,5-8,0	6,0-8,0	2,5-10,0	6,0-8,0

Другие подварианты осуществления определяют как четвертый основной вариант осуществления, ограниченный значениями относительной доли эссенциальных аминокислот (аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, треонин, триптофан и валин), приведенными в табл. F1-F3.

Таблица F1

	Общие		Фенилкетонурия		Тирозинемия	
	А	В	А	В	А	В
Л-Аргинин	3,0-10,5	3,0-8,2	3,0-10,5	3,0-8,0	3,0-10,5	7,0-8,0
Л-Гистидин	2,0-6,5	2,5-5,0	2,0-6,5	2,0-3,5	2,0-6,5	4,0-5,0
Л-Изолейцин	2,0-8,5	4,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,5	2,0-8,5	6,0-8,0
Л-Лейцин	8,0-15,0	8,0-14,0	8,0-15,0	8,0-13,0	8,0-15,0	10,0-12,5
Л-Лизин	4,5-10,5	4,9-9,0	4,5-10,5	4,9-8,0	4,5-10,5	7,5-9,5
Л-Треонин	4,0-7,5	4,0-6,5	4,0-7,5	4,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
Л-Триптофан	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0
Л-Валин	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Таблица F2

	Лейциноз		Метилмалоновая ацидемия или пропионовая ацидемия		Глутаровая ацидемия	
	А	В	А	В	А	В
L-Аргинин	3,0- 10,5	8,5- 10,5	3,0- 10,5	8,0- 10,0	3,0- 10,5	7,0-8,5
L-Гистидин	2,0-6,5	4,5-6,0	2,0-6,5	5,5-7,0	2,0- 6,5	3,5-5,5
L- Изолейцин	0,0	0,0	0,0-0,5	0,0-0,5	2,0- 8,5	6,0-8,5
L-Лейцин	0,0	0,0	10,0- 15,0	12,0- 15,0	10,0- 15,0	10,5- 13,0
L-Лизин	4,5- 10,5	8,5- 10,5	4,5- 10,5	8,0- 10,5	0,0	0,0
L-Треонин	4,0-7,5	6,5-8,0	0,0	0,0	4,0- 7,5	5,0-6,5
L- Триптофан	1,0-4,0	2,5-3,5	1,0-4,0	2,0-3,5	0,0- 0,5	0,0-0,5
L-Валин	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5- 10,0	6,5-8,0

Таблица F3

	Изовалериановая ацидемия		Гомоцистинурия		Гиперглицинемия	
	А	В	А	В	А	В
L-Аргинин	3,0- 10,5	7,0-9,0	3,0- 10,5	6,5-8,0	3,0- 10,5	6,5-8,5
L-Гистидин	2,0-6,5	4,0-5,0	2,0-6,5	3,5-4,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L- Изолейцин	2,0-8,5	2,0-3,5	2,0-8,5	5,5-7,0	2,0-8,5	6,0-8,5
L-Лейцин	0,0	0,0	10,0- 15,0	10,0- 12,0	10,0- 15,0	10,0- 12,5
L-Лизин	4,5- 10,5	6,0-7,5	4,5- 10,5	7,0-8,0	4,5- 10,5	7,0-8,5
L-Треонин	4,0-7,5	4,0-5,5	4,0-7,5	5,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L- Триптофан	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	2,0-3,0
L-Валин	2,5- 10,0	2,5-4,0	2,5-8,0	6,0-8,0	2,5- 10,0	6,0-8,0

Другие подварианты осуществления определяют как пятый основной вариант осуществления, ограниченный значениями относительной доли больших нейтральных аминокислот, приведенными в табл. G1-G3.

Таблица G1

	Общие		Фенилкетонурия		Тирозинемия	
	А	В	А	В	А	В
L-Гистидин	2,0-6,5	2,5-5,0	2,0-6,5	2,0-3,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L-Изолейцин	2,0-8,5	4,0-7,0	2,0-8,5	4,5-6,5	2,0-8,5	6,0-8,0
L-Лейцин	8,0-15,0	8,0-14,0	8,0-15,0	8,0-13,0	8,0-15,0	10,0-12,5
L-Треонин	4,0-7,5	4,0-6,5	4,0-7,5	4,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Триптофан	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0	1,0-4,0	1,5-3,0
L-Валин	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	4,0-8,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Таблица G2

	Лейциноз		Метилмалоновая ацидемия или пропионовая ацидемия		Глутаровая ацидемия	
	А	В	А	В	А	В
L-Гистидин	2,0-6,5	4,5-6,0	2,0-6,5	5,5-7,0	2,0-6,5	3,5-5,5
L-Изолейцин	0,0	0,0	0,0-0,5	0,0-0,5	2,0-8,5	6,0-8,5
L-Лейцин	0,0	0,0	10,0-15,0	12,0-15,0	10,0-15,0	10,5-13,0
L-Треонин	4,0-7,5	6,5-8,0	0,0	0,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Триптофан	1,0-4,0	2,5-3,5	1,0-4,0	2,0-3,5	0,0-0,5	0,0-0,5
L-Валин	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5-10,0	6,5-8,0

Таблица G3

	Изовалериановая ацидемия		Гомоцистинурия		Гиперглицинемия	
	А	В	А	В	А	В
L-Гистидин	2,0-6,5	4,0-5,0	2,0-6,5	3,5-4,5	2,0-6,5	4,0-5,0
L-Изолейцин	2,0-8,5	2,0-3,5	2,0-8,5	5,5-7,0	2,0-8,5	6,0-8,5
L-Лейцин	0,0	0,0	10,0-15,0	10,0-12,0	10,0-15,0	10,0-12,5
L-Треонин	4,0-7,5	4,0-5,5	4,0-7,5	5,0-6,0	4,0-7,5	5,0-6,5
L-Триптофан	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	1,5-2,5	1,0-4,0	2,0-3,0
L-Валин	2,5-10,0	2,5-4,0	2,5-8,0	6,0-8,0	2,5-10,0	6,0-8,0

В другом подварианте осуществления для лечения фенилкетонурии, определяемом без учета доли

аминокислот, композиция настоящего изобретения содержит в качестве эссенциальных аминокислот с модифицированным высвобождением три или более, пять или более, или все аминокислоты, выбранные из аргинина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, треонина, триптофана и валина, или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей.

В другом подварианте осуществления для лечения фенилкетонурии, снова определяемом без учета доли аминокислот, композиции настоящего изобретения содержат в качестве эссенциальных аминокислот с модифицированным высвобождением три или более, пять или более, или все аминокислоты, выбранные из аргинина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, треонина, триптофана и валина, или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей; и в качестве неэссенциальных аминокислот с модифицированным высвобождением три или более, пять или более или все аминокислоты, выбранные из аланина, аспарагиновой кислоты, карнитина, цистина, глутамина и/или глутаминовой кислоты, глицина, пролина, серина, таурина и тирозина, или одну или нескольких их фармацевтически приемлемых солей.

В одном конкретном подварианте осуществления, подходящем для лечения любых описанных здесь метаболических нарушений, определяемом без учета доли ингредиентов, композиция содержит в качестве эссенциальных аминокислот с модифицированным высвобождением аргинин и гистидин или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей; и в качестве неэссенциальных аминокислот с модифицированным высвобождением аланин, аспарагиновую кислоту, карнитин, цистин, глутамин и/или глутаминовую кислоту, пролин, серин и таурин или одну или несколько их приемлемых солей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления композиция предоставляется в виде разовой дозы, стандартной лекарственной формы, содержащей от 1 до 40 г аминокислот, где композиция является терапевтически эффективной для удовлетворения потребности пациента-человека в диетарных аминокислотах при введении от трех до четырех раз в день. Т.е. композиция является достаточной для удовлетворения потребностей пациента в диетарных аминокислотах, которые фактически присутствуют в композиции.

В другом основном варианте осуществления изобретение предлагает способ получения композиции, определяемый любым из основных вариантов осуществления или подвариантов осуществления настоящего изобретения, включающий в себя (a) получение первой смеси, содержащей одну или несколько аминокислот; (b) приведение смеси в контакт с увлажняющим средством и связующим средством с получением влажной смеси; (c) необязательно пропускание влажной смеси через сито с получением однородного влажного гранулята; (d) сушку однородного влажного гранулята с получением сухого гранулята; (e) необязательно пропускание сухого гранулята через сито с получением однородного сухого гранулята и (f) необязательно нанесение покрытия на однородный сухой гранулят с получением композиции с модифицированным высвобождением.

Данный способ особенно хорошо подходит для смешивания большого числа аминокислот и может быть дополнительно скорректирован путем получения нескольких гранулятов с разными смесями аминокислот и объединения разных гранулятов с получением окончательной композиции. Так, в предпочтительном варианте осуществления способа получения первая смесь может содержать только один тип аминокислот или сразу 6 аминокислот, а способ может дополнительно включать повторение стадий (a)-(d) и необязательно (e) и (f) для другой смеси аминокислот, содержащей только одну аминокислоту или сразу 6 аминокислот, с получением второго однородного сухого гранулята, и затем объединение однородных сухих гранулятов с получением композиции. В одном варианте осуществления грануляты пресуют с получением жевательной таблетки. В другом варианте осуществления после получения смесь гранулятов дополнительно обрабатывают, например, путем добавления ароматизаторов или питательных веществ.

Композиции также могут характеризоваться процентным содержанием аминокислот в композиции. Так, например, изобретение дополнительно предлагает композиции, содержащие более 20 мас.%, 70 мас.% или 90 мас.% аминокислот, где (a) указанные аминокислоты содержат примерно от 10 до 80 мас.%, примерно от 20 до 60 мас.%, примерно от 30 до 50% или примерно от 35 до 45% эссенциальных аминокислот; и (b) указанные эссенциальные аминокислоты содержат любое сочетание L-изолейцина, L-лейцина, L-лизина, L-треонина, L-триптофана, L-валина, L-метионина, L-гистидина и L-аргинина (последние две считаются эссенциальными только для младенцев) или все указанные аминокислоты.

Альтернативно композиция с модифицированным высвобождением может характеризоваться соотношением эссенциальных и неэссенциальных аминокислот в композиции. Так, в разных вариантах осуществления изобретение предлагает аминокислотную композицию с модифицированным высвобождением для перорального введения, содержащую более 20, 50, 70 или 90 мас.% аминокислот, где (a) указанные аминокислоты содержат эссенциальные и неэссенциальные аминокислоты в массовом соотношении примерно от 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20 до 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70 или 20:80; и (b) указанные эссенциальные аминокислоты содержат любое сочетание L-изолейцина, L-лейцина, L-лизина, L-треонина, L-триптофана, L-валина, L-метионина, L-гистидина и L-аргинина (последние две считаются эссенциальными только для младенцев) или все указанные аминокислоты.

Композиция предпочтительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ или добавок, способных контролировать высвобождение всех аминокислот, присутствующих в композиции, или подгруппы аминокислот. Эти вспомогательные вещества или добавки обычно упоминаются здесь как "вспомогательные вещества или добавки, замедляющие высвобождение" и могут обеспечивать профиль продленного высвобождения, профиль отсроченного высвобождения, а также сочетание профилей немедленного высвобождения и продленного высвобождения или отсроченного высвобождения. В одном варианте осуществления вспомогательные вещества или добавки представляют собой вспомогательные вещества или добавки, обеспечивающие отсроченное высвобождение, и называются "средства для преимущественного высвобождения указанных аминокислот при pH от 4 до 7" или "средства для преимущественного высвобождения указанных аминокислот в тощей кишке при пероральном введении". В этом случае вспомогательное вещество обычно присутствует в количестве, эффективном для предпочтительного высвобождения указанных аминокислот из указанной композиции при pH от 4 до 7.

Термин "предпочтительное высвобождение" не исключает возможности того, что некоторые вспомогательные вещества могут обеспечивать высвобождение аминокислот в среде с более низким значением pH, или что скорость высвобождения в среде с более низким pH может быть равна скорости высвобождения в среде с более высоким значением pH. Важным моментом является то, что вспомогательное вещество уменьшает общее количество аминокислот, которые в противном случае могли бы высвободиться в среде с низким значением pH, присутствующей в желудке, по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением. Так, например, вспомогательное вещество может обеспечивать более медленный профиль высвобождения с течением времени при перемещении композиции по ЖК тракту, чем композиция с немедленным высвобождением, не содержащая такое вспомогательное вещество, или модель, используемая в подходящем эксперименте *in vitro*. Альтернативно вспомогательное вещество может замедлять высвобождение до тех пор, пока композиция не достигнет среды с более высоким значением pH, присутствующей в тощей кишке.

Модифицирующие высвобождение вспомогательные вещества или добавки/покрывающие средства хорошо известны специалистам в данной области и включают в себя, например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, сополимеры винилацетата/винилхлорида, сополимеры акрилата/метакрилата, полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу, каррагенан, альгиновую кислоту и ее соли, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, камедь карай, камедь акации, трагакантовую камедь, камедь бобов рожкового дерева, гуаровую камедь, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, пчелиный воск, карнаубский воск, цетиловый спирт, гидрированные растительные масла, стеариловый спирт, сополимеры акриловой кислоты, каррагинан, пектин, карбоксиметилцеллюлозу мононатрия, моно- и диглицериды жирных кислот, жирные кислоты и их сложные эфиры или производные, такие как глицерилбегенаты и глицерилдипальмитостеарат, крахмалы и их производные, такие как ацетат маиса.

Композиции

Указанные композиции настоящего изобретения можно получить по способу, хорошо известному в фармацевтической области и области пищевых добавок, их можно вводить разными путями в зависимости от того, какое лечение требуется: местное или системное. Наиболее предпочтительным способом введения является пероральный. Композиции обычно содержат помимо аминокислот один или несколько приемлемых носителей (вспомогательных веществ или добавок). При получении композиций настоящего изобретения активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в носитель, находящийся, например, в виде капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Если вспомогательное вещество используют в качестве разбавителя, оно может представлять собой твердое, полутвердое или жидкое вещество, которое функционирует как средство доставки, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в виде таблеток, пилюль (в том числе мягких и твердых желатиновых капсул), порошков, гранулятов, микросфер, пастилок, саше (т.е. упакованных порошков, или гранулятов, или микросфер), эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов и сиропов, содержащих, например, до 90 мас.% аминокислот.

Используя данную технологию, можно разработать разные аминокислотные продукты, в которых профиль модифицированного высвобождения имеют все аминокислоты, или только некоторая часть аминокислот. Например, можно разработать композицию, где

все аминокислоты в композиции или только их часть характеризуются модифицированным высвобождением. Т.е. более 20, 40, 60 или 80%, и/или менее 80, 60, 40 или 20% аминокислот характеризуются модифицированным высвобождением;

все эссенциальные аминокислоты в композиции или только их часть характеризуются модифицированным высвобождением. Т.е. более 20, 40, 60 или 80% и/или менее 80, 60, 40 или 20% эссенциальных аминокислот характеризуются модифицированным высвобождением;

ни одна из эссенциальных аминокислот не характеризуется модифицированным высвобождением;

все неэссенциальные аминокислоты в композиции или только их часть характеризуются модифицированным высвобождением. Т.е. более 20, 40, 60 или 80% и/или менее 80, 60, 40 или 20% неэссенциальных аминокислот характеризуются модифицированным высвобождением;

ни одна из неэссенциальных аминокислот не характеризуется модифицированным высвобождением;

присутствует любое сочетание вышеуказанных характеристик.

Например, используя стратегии получения композиций, описанные в данной заявке, можно получить лекарственные формы, содержащие аминокислоты, в которых модифицированным высвобождением характеризуются только эссенциальные аминокислоты, но не неэссенциальные. Альтернативно можно получить лекарственные формы, содержащие аминокислоты, в которых модифицированным высвобождением характеризуются только неэссенциальные аминокислоты, но не эссенциальные. В качестве альтернативы в зависимости от результатов тестирования высвобождения для конкретной композиции некоторые аминокислоты, такие как тирозин, лучше всего оставить в качестве аминокислот с немедленным высвобождением.

Существуют разные стратегии контроля высвобождения аминокислот из композиции в зависимости от желательного фармакокинетического профиля. Данные стратегии обычно включают в себя применение не чувствительных к рН вспомогательных веществ или добавок, которые обеспечивают высвобождение аминокислот из композиции независимо от ее местоположения в желудочно-кишечном тракте, или рН-чувствительных вспомогательных веществ или добавок, задерживающих высвобождение аминокислот до тех пор, пока композиция не достигнет среды тонкого кишечника с более высоким значением рН.

Не чувствительные к рН средства/покрывающие вещества, обеспечивающие замедленное высвобождение, которые могут входить в состав композиции, включают в себя, без ограничения, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, сополимеры винилацетата/винилхлорида, сополимеры акрилата/метакрилата, полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу, каррагенан, альгиновую кислоту и ее соли, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, ксантановую камедь, камедь карая, арабийскую камедь, трагакантовую камедь, камедь бобов рожкового дерева, гуаровую камедь, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, пчелиный воск, карнаубский воск, цетиловый спирт, гидрированные растительные масла, стеариловый спирт, жирные кислоты и их сложные эфиры или производные, такие как, например, бегенаты глицерина и дипальмитостеарат глицерина, ксантановую смолу, крахмалы и производные крахмалов, таких как ацетат маиса.

Как правило, по меньшей мере одно не чувствительное к рН средство, обеспечивающее модифицированное высвобождение, присутствует в композиции в количестве примерно от 1 мас.% или 5 мас.% до 50 мас.% или 25 мас.%, предпочтительно примерно от 1 до 30 мас.%. Однако следует понимать, что объем настоящего изобретения не должен ограничиваться какими-либо конкретными не чувствительными к рН средствами, обеспечивающими замедленное высвобождение.

рН-чувствительные средства, которые увеличивают скорость высвобождения аминокислот из композиции при рН, превышающем 5,5, включают в себя, без ограничения, полимеры, которые набухают при рН, превышающем 5,5, кишечнорастворимые средства для покрытия аминокислот и средства, которые повышают растворимость аминокислот при рН выше 5,5, поддерживая кислотную среду в композиции, такие как органические кислоты. Подходящими органическими кислотами являются, например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, валериановая кислота, капроновая кислота, щавелевая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и угольная кислота. Любое сочетание указанных стратегий можно использовать для обеспечения высвобождения аминокислот при рН выше 5,5. По меньшей мере одно рН-чувствительное средство обычно присутствует в композиции в количестве примерно от 0,5 до 40 мас.%, предпочтительно примерно от 1 до 20 мас.%.

Полимеры, которые набухают при рН, превышающем 5,5, включают в себя, без ограничения, сополимеры акриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты (в том числе, например, сополимеры с торговым наименованием Eudragit®), альгинат натрия, каррагенан, альгиновую кислоту, пектин и карбоксиметилцеллюлозу натрия.

Кишечнорастворимые средства включают в себя, без ограничения, ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, сополимеры метакриловой кислоты, тримеллитат ацетата целлюлозы, ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат, шеллак и зеин.

Средства, которые повышают растворимость аминокислот при рН выше 5,5, включают в себя, без ограничения, органические кислоты. Такие органические кислоты поддерживают кислотную среду в таблетке и включают в себя, без ограничения, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, адипиновую кислоту, глюконо- δ -лактон и яблочную кислоту.

Композиции настоящего изобретения обычно сначала получают путем влажного гранулирования, нанесения покрытия и, если требуется бисквит, путем последующего прессования в бисквитную лекарственную форму после смешивания с другими подходящими вспомогательными веществами или добавками, такими как смазывающие средства, антиадгезивные средства и дезинтегрирующие средства. Ароматизирующие средства можно добавить в процессе стадий гранулирования так, чтобы они являлись частью гранул или "внутригранулярными", или путем смешивания с полученными гранулятами перед прессованием гранулятов и, необязательно, перед прессованием в таблетку/бисквит.

В способе влажного гранулирования по меньшей мере одну аминокислоту и другие ингредиенты гранулируют с использованием гранулирующей жидкости (такой как изопропиловый спирт, этиловый

спирт, трихлорметан или вода) в планетарном смесителе, смесителе с высоким усилием сдвига или грануляторе с псевдоожиженным слоем. Связующие вещества могут содержаться в гранулирующей жидкости, или они могут находиться в сухой смеси. Влажные гранулы сушат в сушильном шкафу или сушилке с псевдоожиженным слоем и затем просеивают через подходящий фильтр с получением свободно текучих гранул, которые затем можно покрыть функциональными вспомогательными веществами или добавками, способными обеспечивать модифицированный, или пролонгированный, или отсроченный профиль высвобождения.

Наполнители, которые могут быть включены в состав гранул или бисквитной композиции, включают в себя, без ограничения, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, ксилит, дикальция фосфат, сульфат кальция, крахмалы, лактозу, сахарозу, декстрозу, сорбит, фруктозу и порошок целлюлозы. Если наполнитель присутствует, его содержание в композиции может составлять примерно от 5 до 90 мас.%, предпочтительно примерно от 10 до 50 мас.%.

Дезинтегрирующие средства, которые могут входить в состав композиций, включают в себя, без ограничения, микрокристаллическую целлюлозу, крахмалы, кросповидон, натрия крахмалгликолят и кроскармеллозу натрия. Если дезинтегрирующее средство присутствует, его содержание в композиции может составлять примерно от 0,5 до 30 мас.%, предпочтительно примерно от 1 до 15 мас.%.

Антиадгезивные средства и скользящие средства, которые могут входить в состав композиций, включают в себя, без ограничения, тальк, кукурузный крахмал, диоксид кремния, лаурилсульфат натрия и стеараты металлов. Если антиадгезивные средства и скользящие средства присутствуют, их содержание в композиции может составлять примерно от 0,2 до 15 мас.%, предпочтительно примерно от 0,5 до 5 мас.%.

Смазывающие средства, которые могут входить в состав композиций, включают в себя, без ограничения, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, гидрированное хлопковое масло, тальк и воски, такие как, без ограничения, пчелиный воск, карнаубский воск, цетиловый спирт, глицерилстеарат, глицерилпальмитат, глицерилбегенат, гидрированные растительные масла и стеариловый спирт. Если смазывающие средства присутствуют, их содержание в композиции может составлять примерно от 0,2 до 20 мас.%, предпочтительно примерно от 0,5 до 5 мас.%.

Связывающие средства ("связующие"), подходящие для применения, включают в себя, без ограничения, поливинилпирролидон, крахмал, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, раствор сахарозы, раствор декстрозы, гуаровую камедь, ксантановую камедь, аравийскую камедь, трагакант, камедь бобов рожкового дерева и альгинат натрия или любую другую соль альгиновой кислоты. Если связывающее средство присутствует, его содержание в композиции может составлять примерно от 0,2 до 10 мас.%, предпочтительно примерно от 0,5 до 5 мас.%.

Покрывающие средства, которые могут входить в состав композиции, включают в себя, без ограничения, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, сополимеры винилацетата/винилхлорида, сополимеры акрилата/метакрилата, полиэтиленоксид, гидроксипропилметилцеллюлозу, каррагенан, альгиновую кислоту и ее соли, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, камедь карая, аравийскую камедь, трагакантовую камедь, камедь бобов рожкового дерева, гуаровую камедь, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, пчелиный воск, карнаубский воск, цетиловый спирт, гидрированные растительные масла, стеариловый спирт, жирные кислоты и их сложные эфиры или производные, включая бегенаты глицерина и дипальмитостеарат глицерина, ксантановую камедь, крахмалы и производные крахмала, включая ацетат маиса.

Вещества, маскирующие вкус.

Аминокислоты имеют горький вкус и в одном варианте осуществления настоящего изобретения горькие аминокислоты заключают в микрокапсулы из вещества, маскирующего вкус. Вещества, подходящие для маскировки вкуса фармацевтических композиций, включают в себя вещества, способные микроинкапсулировать аминокислоты, тем самым защищая органы чувств от их горького вкуса. Применение маскирующих вкус веществ в соответствии с настоящим изобретением позволяет получать превосходные фармацевтические композиции, например более приятные на вкус фармацевтические композиции по сравнению с аналогичными фармацевтическими композициями и/или лекарственные формы, требующие меньше традиционных ароматизирующих или маскирующих вкус средств.

Вещества, маскирующие вкус, включают в себя, например, гидроксипропиловые эфиры целлюлозы (НРС); гидроксипропиловые эфиры с низкой степенью замещения (L-НРС); гидроксипропилметилловые эфиры целлюлозы (НРМС); метилцеллюлозные полимеры; этилцеллюлозы (ЕС) и их смеси; поливиниловый спирт (ПВА); гидроксипропилцеллюлозы; карбоксиметилцеллюлозы и соли карбоксиметилцеллюлоз (СМС); поливиниловый спирт и сополимеры полиэтиленгликоля; моноглицериды, триглицериды, полиэтиленгликоли, модифицированный пищевой крахмал, акриловые полимеры и смеси акриловых полимеров с эфирами целлюлозы; фталат ацетата целлюлозы; Sepifilm, такой как смеси НРМС и стеариновой кислоты, циклодекстрины, а также смеси указанных веществ.

Помимо микроинкапсулирования аминокислот веществом для маскирования вкуса или веществом, которое увеличивает срок годности препарата, как описано здесь, фармацевтические композиции настоящего изобретения также могут содержать один или несколько ароматизаторов. "Ароматизирующие

средства" или "подсластители", которые могут входить в состав фармацевтических композиций настоящего изобретения, включают в себя, например, сироп акации, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварский крем, ягоды, черную смородину, ирис, цитрат кальция, камфару, карамель, вишню, вишневый крем, шоколад, корицу, жвачку, цитрусовые, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сладкую вату, какао, колу, холодную вишню, холодный цитрус, цикламат, декстрозу, эвкалипт, эвгенол, фруктозу, фруктовый пунш, имбирь, глицирретинат, сироп солодки (лакрицы), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, моноаммония глицирризинат, мальтол, маннит, клен, зэфир, ментол, мятный крем, смешанные ягоды, неогесперидин DC, неотам, апельсин, грушу, персик, перечную мяту, крем перечной мяты, малину, корневое пиво, ром, сахарин, сафрол, сорбит, мяту курчавую, крем мяты курчавой, клубнику, клубничный крем, стевию, сукралозу, сахарозу, сахарин натрия, сахарин, аспартам, неотам, ацесульфам калия, маннит, талин, ксилит, сукралозу, сорбит, швейцарский крем, тагатозу, мандарин, тауматин, Тутти-фрутти, ваниль, грецкий орех, арбуз, дикую вишню, винтергрэн, ксилит или любой сочетание указанных ароматизирующих ингредиентов, например анис-ментол, вишня-анис, корица-апельсин, вишня-корица, шоколад-мята, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-крем, ваниль-мята и их смеси. В других вариантах осуществления в фармацевтическую композицию добавляют хлорид натрия.

В зависимости от используемых аминокислот и вспомогательных веществ или добавок специалист в данной области может определить наилучшее сочетание ароматизаторов, позволяющее получить продукт, оптимально ароматизированный для того, чтобы обеспечить потребительский спрос и удобство потребителя. См., например, Roy et al., *Modifying Bitterness: Mechanism, Ingredients, and Applications* (1997).

Способы микроинкапсулирования.

Аминокислоту можно микроинкапсулировать с помощью способов, известных специалисту в данной области. Такие известные способы включают в себя, например, метод распылительной сушки, метод центробежного разбрасывания, метод горячего расплава, метод охлаждения распылением, применение псевдооживленного слоя, электростатическое осаждение, центрифужную экструзию, разделение суспензии вращением, полимеризацию на границе раздела поверхности жидкость-газ или твердое вещество-газ, экструзию под давлением или применение бани для экстракции распыляющим растворителем. Помимо указанных способов также можно использовать несколько химических методов, таких как комплексная коацервация, упаривание растворителя, несовместимость полимеров, межфазная полимеризация в жидкой среде, полимеризация *in situ*, сушка в жидкости и десольватация в жидких средах. Кроме того, также можно использовать другие способы, такие как сухое гранулирование (т.е. вальцевание и брикетирование), экструзия/сферонизация или нанесение покрытия с использованием наночастиц.

При микроинкапсулировании аминокислоты могут присутствовать в виде частиц, размеры которых варьируют от 1 до 1000 мкм, от 5 до 200 мкм или от 10 до 100 мкм.

Распылительную сушку можно легко масштабировать для промышленного применения. В разных вариантах осуществления вещество, используемое в процессе инкапсуляции путем распылительной сушки, эмульгируют или диспергируют в веществе, содержащемся внутри капсулы, в концентрированной форме, например, с содержанием твердых веществ 10-60%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения содержание твердого вещества находится в диапазоне, составляющем примерно 10-20%, или примерно 10-40%, или примерно 40-60%. В одном варианте осуществления вещество, используемое для микроинкапсулирования, эмульгируют до получения капель размером от 1 до 3 мкм. В других вариантах осуществления вещество, используемое для микроинкапсулирования, эмульгируют до получения капель размером от 1 до 200 мкм или до получения капель размером от 1 до 100 мкм. После получения дисперсии аминокислот и инкапсулирующего вещества эмульсию подают в виде капелек в нагретую камеру распылительной сушилки. В некоторых вариантах осуществления капли распыляют в камеру или раскручивают на вращающемся диске. Микросферы затем сушат в нагретой камере и опускают на дно камеры распылительной сушилки, где их собирают.

Коацервация включает в себя микроинкапсулирование веществ, таких как активные фармацевтические ингредиенты, и представляет собой трехстадийный процесс, включающий в себя образование частиц или капель, образование стенок коацервата и выделение капсул. Данный метод позволяет получать микрокапсулы с очень маленьким размером частиц (10-70 мкм).

Экструзия/сферонизация представляет собой другой метод, который включает в себя грануляцию влажной массы активных фармацевтических ингредиентов с последующей экструзией влажной массы через перфорированную пластину с получением коротких цилиндрических палочек. Эти палочки затем помещают в быстро вращающийся сферонизатор, в котором цилиндрические стержни превращаются в однородные сферы. Затем сферы сушат с помощью сушилки с псевдооживленным слоем и наносят функциональное покрытие с использованием псевдооживленного слоя, снабженного вставкой Вюрстера и распылительной насадкой. Данный метод позволяет получать гладкие однородные сферы, которые идеально подходят для нанесения функционального покрытия. Нагрузка лекарственных средств может составлять до 80% (в зависимости от характеристик лекарственного средства).

Методы сухого нанесения покрытия.

Помимо микроинкапсулирования стабильность или время высвобождения используемых в настоящем изобретении аминокислот можно увеличить с помощью альтернативных способов, таких как сухое нанесение покрытия и нанесение покрытия с использованием наночастиц. Сухое нанесение покрытия включает в себя получение гранул покрытых аминокислот, которые затем смешивают с другими компонентами. Сухое гранулирование проводят путем получения плотных прессованных порошковых заготовок, которые затем измельчают до желательного размера частиц и смешивают с другими компонентами фармацевтической композиции. Сухое гранулирование и нанесение покрытия с использованием наночастиц могут обеспечить улучшение характеристик стабильности и маскировки вкуса активного фармацевтического вещества путем разведения и выделения таких компонентов в гранулированной матрице совместимых ингредиентов, которые могут увеличить срок годности аминокислотных продуктов, а также маскировать горький вкус, если покрывающее вещество содержит подсластитель или ароматизаторы.

Типичный метод сухого гранулирования включает в себя применение брикетирования и вальцевания. В процессе брикетирования сухие порошки прессуют с помощью обычной таблеточной машины или, чаще всего, с помощью крупногабаритного высокомоментного роторного пресса. Затем полученные прессованные порошковые заготовки или "брикеты" измельчают до желательного размера частиц. Вальцевание представляет собой альтернативный более мягкий метод; порошковую смесь продавливают между двумя роликами с получением прессованного листа. Лист обычно является слабым и хрупким и медленно распадается на хлопья. С помощью более мягкой обработки хлопья можно превратить в гранулы, как правило, с использованием только скрининга. Parikh, D.M., Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, (Marcel Dekker ed. 1997).

Другие ингредиенты.

В состав композиций настоящего изобретения могут входить и другие ингредиенты, например витамины, минералы, жиры, жирные кислоты, такие как DHA, EPA и ARA (арахионовая кислота), углеводы и другие соединения, предпочтительно в терапевтически эффективных количествах. Подходящие минералы включают в себя, например, кальций, хлорид, хром, медь, фторид, йод, железо, магний, марганец, молибден, фосфор, калий, селен, серу, натрий и цинк. Примерами подходящих витаминов являются витамин А (ретинол, ретинилацетат и пальмитат, β -каротин), тиамин (витамин В1), рибофлавин (витамин В2), ниацин (витамин В3, никотиновая кислота), пантотеновая кислота (витамин В5), витамин В6 (пиридоксин), витамин В12 (кобаламин), биотин, витамин С (аскорбиновая кислота), витамин D (кальциферол), витамин Е (α -токоферол), фолиевая кислота (фолат) и витамин К (филлохинон, менахинон).

В одном варианте осуществления помимо аминокислот композиция содержит в терапевтически эффективных количествах одно или несколько, пять или более, 10 или более из нижеследующих питательных веществ: холин, инозит, витамин А, витамин D, витамин Е, витамин К, витамин С, тиамин, рибофлавин, ниацин, витамин В6, фолат, витамин В12, биотин, пантотеновая кислота, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, селен, хром, молибден, йод, натрий, фосфор, хлорид, докозагексаеновая кислота, арахидоновая кислота и лютеин, или все перечисленные вещества.

Разумеется, следует понимать, что любое из вышеперечисленных питательных веществ может присутствовать в виде формы, хорошо известной специалистам в данной области и обеспечивающей аналогичную питательную ценность, такой как соли, хелаты, сложные эфиры и другие производные вышеуказанных питательных веществ. В табл. N описан пример разных питательных веществ, эффективных доз питательных веществ и производных питательных веществ, которые можно вводить в состав композиций настоящего изобретения. Композиция может содержать одно из указанных питательных веществ или любое их сочетание.

		Старше 16		
		1-3 года	3-16 лет	лет
Вещество		г/день	г/день	г/день
Витамин	витамин А	0,00040000	0,00065000	0,00072000
	витамин D	0,00003200	0,00003250	0,00003600
	витамин E	0,00360000	0,00975000	0,02070000
	витамин К	0,00008000	0,00032500	0,00045000
	витамин С	0,04000000	0,07150000	0,13500000
	тиамин	0,00060000	0,00104000	0,00135000
	рибофлавин	0,00060000	0,00195000	0,00270000
	ниацин	0,00720000	0,01300000	0,01800000
	витамин B6	0,00040000	0,00227500	0,00135000
	фолат	0,00012000	0,00013000	0,00036000
	витамин B12	0,00000600	0,00005200	0,00005400
	биотин	0,00060000	0,00260000	0,00315000
	пантотеновая кислота	0,00400000	0,02275000	0,02700000
	Минерал	калий	0,16000000	0,78000000
кальций		0,50000000	0,97500000	0,76500000
магний		0,06000000	0,22750000	0,19800000
железо		0,01100000	0,01625000	0,01350000
цинк		0,00320000	0,01040000	0,01710000
медь		0,00060000	0,00084500	0,00090000
марганец		0,00040000	0,00182000	0,00252000
селен		0,00001400	0,00003250	0,00009000
хром		0,00000400	0,00003250	0,00006300
молибден		0,00002000	0,00006500	0,00007200
иод		0,00008000	0,00011050	0,00015300
натрий		0,03600000	0,00000000	0,00000000
фосфор		0,20000000	0,78000000	0,63000000
хлорид		0,08000000	0,00000000	0,00000000
Другие питательные вещества	DHA, докозагексаеновая кислота	0,08000000	0,26000000	0,27000000
	ARA, арахидоновая кислота	0,15000000	0,00000000	0,00000000
	Лютеин	0,00600000	0,00000000	0,00000000
	колин	0,07000000	0,14950000	0,18000000
	инозит	0,06000000	0,07800000	0,09000000

Конечная композиция.

В особенно предпочтительном варианте осуществления композиция содержит грануляты аминокислот, покрытые одним из вспомогательных веществ, обеспечивающих модифицированное высвобождение, также называемых здесь "покрывающие средства для замедления скорости высвобождения аминокислот" или "покрывающие средства, обеспечивающие достижение указанной скорости высвобождения". Грануляты могут быть получены с использованием методов влажного или сухого гранулирования, как описано выше, но предпочтительно их получают путем влажного гранулирования. Они также предпочтительно ограничиваются определенным диапазоном размеров, таким как 0,1-3 мм, 0,5-2,0 мм, 0,5-1,0 мм, 0,5-2,0 мм или 1,0-2,0 мм. Каждая аминокислота может содержаться в своем собственном грануляте, но аминокислоты с модифицированным высвобождением предпочтительно смешиваются внутри гранулятов.

Свойств модифицированного высвобождения предпочтительно достигают с помощью подходящего покрытия, модифицирующего высвобождение, или покрытий, нанесенных на гранулят, в количестве от 1 до 30 мас.% или от 5 до 25 мас.% по отношению к массе аминокислот. В данном документе описаны используемые в качестве покрытия подходящие вспомогательные вещества, обеспечивающие замедленное высвобождение, однако предпочтительная композиция содержит в качестве покрытия от 1 до 15 мас.%,

от 2 до 10 мас.% или от 5 до 7,5 мас.% этилцеллюлозы по отношению к массе аминокислот. Другая предпочтительная композиция содержит первое покрытие из этилцеллюлозы (как описано выше) и второе покрытие из глицерилдигбенгата, количество которого составляет 5-15% или примерно 10 мас.% по отношению к массе аминокислот.

Примеры

Нижеследующие примеры приведены, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание осуществления и оценки заявленных здесь способов, и предназначены только для иллюстрации изобретения, но не для ограничения объема того, что авторы считают своим изобретением. Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении чисел (например, количества, температуры и т.д.), но следует учитывать наличие некоторых ошибок и отклонений.

Пример 1. Примеры аминокислотных смесей для лечения фенилкетонурии.

В табл. 1 приведены четыре отдельные типичные аминокислотные смеси для диетарного лечения фенилкетонурии на процентной основе.

Таблица 1

	А	В	С
Эссенциальные аминокислоты			
L-Изолейцин	5,11	7,18	5,11
L-Лейцин	9,18	12,90	9,18
L-Лизин HCL	7,39	10,39	5,91 ¹
L-Треонин	3,8	5,34	5,28
L-Триптофан	1,68	2,36	1,68
L-Валин	6,39	8,98	6,39
L-Метионин	2,04	2,86	2,04
L-Гистидин HCL	3,04	2,358	3,04 ¹
L-Аргинин	6,14	4,764	6,14
Всего эсс. АК	41,70	54,764	44,77
Неэссенциальные аминокислоты			
L-Аланин	6,0	4,665	6,0
L-Аспарагиновая кислота	9,18	7,122	9,20
L-Цистин	2,03	1,57	2,03
L-Глутамин	12,49	9,691	12,49
Глицин	4,48	3,47	4,48
L-Пролин	7,21	5,594	7,21
L-Серин	5,9	4,57	5,9
Таурин	0,300	0,232	0,25
L-Тирозин	7,51	5,82	7,51
L-Карнитин	0,16	0,124	0,16
Всего неэсс. АК	58,30	45,236	55,23
Всего АК	100	100	100

¹ Массы приведены для свободных оснований.

Пример 2. Примеры порошковых композиций и способ промышленного получения.

В нижеследующей таблице описаны композиции пяти отдельных продуктов, содержащих 18 аминокислот (исключая метионин) с использованием Plasdone K26/32 в качестве связующего средства и средства для маскирования вкуса (продукты 2, 3, 4 и 5). Стандартная композиция (продукт 1) не содержит Plasdone K26/32 и ароматизаторы.

Таблица 2а

Состав продуктов 1, 2, 3, 4 и 5

	Продукт 1	Продукт 2	Продукт 3	Продукт 4	Продукт 5
<i>Компонент</i>	г	г	г	г	г
L-Аланин	5,240	5,240	5,240	5,240	5,240
L-Аргинин	6,140	6,140	6,140	6,140	6,140
L-Аспарагиновая кислота	9,180	9,180	9,180	9,180	9,180
L-Цистин	2,030	2,030	2,030	2,030	2,030
L-Глутамин	12,490	12,490	12,490	12,490	12,490
Глицин	4,480	4,480	4,480	4,480	4,480
L-Гистидин HCl	3,040	3,040	3,040	3,040	3,040
L-Изолейцин	5,110	5,110	5,110	5,110	5,110
L-Лейцин	9,180	9,180	9,180	9,180	9,180
L-Лизин HCl	7,390	7,390	7,390	7,390	7,390
L-Пролин	7,210	7,210	7,210	7,210	7,210
L-Серин	5,900	5,900	5,900	5,900	5,900
Таурин	0,188	0,188	0,188	0,188	0,188
L-Треонин	4,540	4,540	4,540	4,540	4,540
L-Триптофан	1,680	1,680	1,680	1,680	1,680
L-Тирозин	7,510	7,510	7,510	7,510	7,510
L-Валин	6,360	6,360	6,360	6,360	6,360
L-Карнитин	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116
Сумма	97,784	97,784	97,784	97,784	97,784
Plasdone K26/32	0,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Аромат ¹	0,000	0,000	1,250	1,400	1,500

¹ Продукт 1 не содержит ароматизирующее средство; продукт 2 не содержит ароматизирующее средство; продукт 3 содержит карамельный аромат; продукт 4 содержит ванильный аромат; продукт 5 содержит банановый аромат.

Каждую из композиций получают по общему способу, описанному ниже.

Стадия 1.

Производственное оборудование.

Весы разных типов.

Смеситель с высоким усилием сдвига: лабораторный смеситель Diosna P1/6.

Сита.

Статическая печь.

Смесительная машина.

Смесь аминокислот. Продукт 1.

Аминокислоты аккуратно взвешивают и смешивают в течение 20 мин с помощью смесительной машины.

Получение гранулята, не содержащего аромат. Продукт 2.

Аминокислоты аккуратно взвешивают и смешивают в течение 20 мин с помощью смесительной машины. Полученную смесь переносят в Diosna и перемешивают в течение 1 мин при скорости лопасти 250 об/мин. Затем смесь увлажняют спиртовым раствором Plasdone K26/32 (10% раствор в этаноле - 10 г на 100 г этанола). Через 1 мин и 30 с добавляют раствор и гранулят и перемешивают в течение 3 мин при

скорости лопасти 250 об/мин и скорости измельчителя 500 об/мин. Гранулят выгружают и пропускают через сито с шириной отверстий 0,8 мм. Сушат в статической печи в течение примерно 4 ч при 40°C. Выгружают и снова пропускают через сито с шириной отверстий 0,8 мм.

Получение гранулята, содержащего аромат. Продукты 3, 4 и 5.

Аминокислоты аккуратно взвешивают и смешивают в течение 20 мин с помощью смесительной машины. Полученную смесь переносят в Diosna и перемешивают в течение 1 мин и 30 с при скорости лопасти 250 об/мин. Затем смесь увлажняют спиртовым раствором Plasdone K26/32 (10% раствор в этаноле - 10 г на 100 г АК) и ароматизатора. Количество ароматизаторов, добавленных к спиртовому раствору Plasdone K26/32, составляет

1,13 г раствора, содержащего 58% карамели в этаноле (для продукта 3),

1,13 г раствора, содержащего 60% ванили в этаноле (для продукта 4),

1,46 г раствора, содержащего 14% банана в этаноле (для продукта 5).

Через 1 мин и 30 с смешивают раствор и гранулят в течение 3 мин при скорости лопасти 250 об/мин и скорости измельчителя 500 об/мин. Гранулят выгружают и пропускают через сито с шириной отверстий 0,8 мм. Сушат в статической печи в течение примерно 4 часов при 40°C. Смесь выгружают и пропускают через сито с шириной отверстий 0,8 мм.

Стадия 2. Получение метионина с использованием Plasdone K26/32 в качестве связывающего и маскирующего вкус средства в присутствии очень маленького количества аромата карамели с использованием способа промышленного получения, аналогичного способу, используемому для получения продуктов 3, 4 и 5 на стадии 1.

Таблица 2b

Состав гранулята, содержащего L-метионин. Продукт 6

Продукт 6	
Компонент	г
L-Метионин ¹	250,0
Plasdone K26/32 ²	30
Аромат карамель ³	3,6
Сумма	289

¹ 100 г L-метионина соответствует 103,2 г гранулята L-метионина.

² Plasdone K26/32, 20% раствор в этаноле: 30 г соответствует 6 г Plasdone K29/32.

³ Карамель, 58% раствор в этаноле: 3,6 г соответствует 2,088 г чистой карамели.

Стадия 3. Получение конечной композиции путем смешивания порошка/гранулятов, полученных на стадии 1, с гранулятом, полученным на стадии 2, в указанных ниже количествах.

Таблица 2c

Состав конечной композиции продуктов 7, 8, 9, 10 и 11

Компонент	Продукт	Продукт	Продукт	Продукт	Продукт
	7	8	9	10	11
	г	г	г	г	г
L-Аланин	5,240	5,240	5,240	5,240	5,240
L-Аргинин	6,140	6,140	6,140	6,140	6,140
L-Аспарагиновая кислота	9,180	9,180	9,180	9,180	9,180
L-Цистин	2,030	2,030	2,030	2,030	2,030
L-Глутамин	12,490	12,490	12,490	12,490	12,490
Глицин	4,480	4,480	4,480	4,480	4,480
L-Гистидин HCl	3,040	3,040	3,040	3,040	3,040
L-Изолейцин	5,110	5,110	5,110	5,110	5,110
L-Лейцин	9,180	9,180	9,180	9,180	9,180
L-Лизин HCl	7,390	7,390	7,390	7,390	7,390
L-Пролин	7,210	7,210	7,210	7,210	7,210
L-Серин	5,900	5,900	5,900	5,900	5,900
Таурин	0,188	0,188	0,188	0,188	0,188
L-Треонин	4,540	4,540	4,540	4,540	4,540

L-Триптофан	1,680	1,680	1,680	1,680	1,680
L-Тирозин	7,510	7,510	7,510	7,510	7,510
L-Валин	6,360	6,360	6,360	6,360	6,360
L-Карнитин	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116
L-Метионин ¹	2,115	2,115	2,115	2,115	2,115
Сумма АК	99,899	99,899	99,899	99,899	99,899
Plasdone K26/32	0,050	1,050	1,050	1,050	1,050
Аромат ²	0,000	0,000	1,250	1,400	1,500

¹ 2,115 г гранулята L-метионина в продукте 7 соответствует 2,050 г метионина.

² Продукт 7 не содержит аромат (только небольшое количество карамели, его получают из порошка метионина), продукт 8 не содержит аромат (только небольшое количество карамели, его получают из порошка метионина), продукт 9 содержит аромат карамели, продукт 10 содержит аромат карамели и ванили, продукт 11 содержит аромат карамели и банана.

Все вышеупомянутые продукты получают путем смешивания порошка или гранулятов продуктов 2, 3, 4 и 5 с гранулятом продукта 6.

Пример 3. Тестирование вкуса.

Конечные композиции, описанные в примере 2 (продукты 8, 9, 10 и 11), тестируют на 6 здоровых взрослых индивидуумах. Полученные результаты приводят в виде средних значений.

Таблица 3

Результаты тестирования вкуса

	Станд. рыночный продукт	Продукт 8	Продукт 9	Продукт 10	Продукт 11
Продукт в йогурте с банановым ароматом:					
-Запах	4,25	4,6	-	-	-
-Вкус	3,75	4,6	-	-	-
-Стойкость (плохого вкуса во рту)	3	2,2	-	-	-
Продукт в апельсиновом соке:	4	5	-	-	-
-Запах	3,25	4,125	-	-	-
-Вкус	2,5	1,75	-	-	-
-Стойкость (плохого вкуса во рту)					
Продукт в прессованных бананах	3,5	5	-	-	-
-Запах	3,5	5	-	-	-
-Вкус	1	4,375	-	-	-
-Стойкость (плохого вкуса во рту)	2,75	2,25	-	-	-
Продукт, диспергированный в воде:					
-Запах	2,4	-	4,3	4,8	4,3
-Вкус	0,8	-	3,9	3,5	5
-Стойкость (плохого вкуса во рту)	4,6	-	2,4	2	1,4
-Дисперсность	2	4	4	4	4

Пояснение:

Запах/вкус: 0=плохой, 5=хороший;

Стойкость (плохого вкуса во рту): 0=низкая стойкость, 5=высокая стойкость;

Дисперсность: 0=плохая, 5=хорошая.

Вышеприведенные данные демонстрируют, что композиции настоящего изобретения превосходят стандартный рыночный продукт и композицию, не содержащую Plasdone K26/32, по характеристикам диспергируемости и вкуса.

Пример 4. Типичные бисквитные композиции и способ их получения в промышленности.

Получают несколько бисквитных композиций, используя в качестве исходных веществ гранулят-содержащие продукты, аналогичные описанным в примере 2 (слегка изменяя количество ароматизаторов).

Таблица 4а

	Продукт 1	Продукт 2	Продукт 3
Компонент	г	г	г
L-Аланин	5,240	5,240	5,240
L-Аргинин	6,140	6,140	6,140
L-Аспарагиновая кислота	9,180	9,180	9,180
L-Цистин	2,030	2,030	2,030
L-Глутамин	12,490	12,490	12,490
Глицин	4,480	4,480	4,480
L-Гистидин HCl	3,040	3,040	3,040
L-Изолейцин	5,110	5,110	5,110
L-Лейцин	9,180	9,180	9,180
L-Лизин HCl	7,390	7,390	7,390
L-Пролин	7,210	7,210	7,210
L-Серин	5,900	5,900	5,900
Таурин	0,188	0,188	0,188
L-Треонин	4,540	4,540	4,540
L-Триптофан	1,680	1,680	1,680
L-Тирозин	7,510	7,510	7,510
L-Валин	6,360	6,360	6,360
L-Карнитин	0,116	0,116	0,116
L-Метионин ¹	2,115	2,115	2,115
Сумма	99,899	99,899	99,899
Plasdone K26/32	1,050	1,050	1,050
Аромат ²	0,986	1,02	0,306

¹ 2,115 г гранулята L-метионина соответствует 2,050 г метионина.

² Продукт 1 содержит аромат карамели, продукт 2 содержит аромат ванили, продукт 3 содержит аромат банана.

К вышеуказанным продуктам добавляют сахарозу, диоксид кремния и глицерилдибегенат путем простого смешивания. Получают следующие конечные композиции.

Таблица 4б

	Продукт 4 ¹	Продукт 5 ¹	Продукт 6 ¹
Компонент	г	г	г
L-Аланин	5,240	5,240	5,240
L-Аргинин	6,140	6,140	6,140
L-Аспарагиновая	9,180	9,180	9,180

038018

кислота			
L-Цистин	2,030	2,030	2,030
L-Глутамин	12,490	12,490	12,490
Глицин	4,480	4,480	4,480
L-Гистидин HCl	3,040	3,040	3,040
L-Изолейцин	5,110	5,110	5,110
L-Лейцин	9,180	9,180	9,180
L-Лизин HCl	7,390	7,390	7,390
L-Пролин	7,210	7,210	7,210
L-Серин	5,900	5,900	5,900
Таурин	0,188	0,188	0,188
L-Треонин	4,540	4,540	4,540
L-Триптофан	1,680	1,680	1,680
L-Тирозин	7,510	7,510	7,510
L-Валин	6,360	6,360	6,360
L-Карнитин	0,116	0,116	0,116
L-Метионин ²	2,115	2,115	2,115
Сумма	99,899	99,899	99,899
Plasdone K26/32	1,050	1,050	1,050
Аромат	0,986	1,02	0,306
Сахароза	50,000	50,000	50,000
Глицерилдибегенат	1,500	1,500	1,500

¹ Продукт 4 содержит аромат карамели, продукт 5 содержит аромат ванили, продукт 6 содержит аромат банана.

² 2,115 г гранулята L-метионина соответствует 2,050 г метионина.

Таблетки со средней массой от 5,5 до 6,2 г получают с помощью однопоршневой таблетировающей машины. Чтобы исправить некоторые проблемы с залипанием поршня, получают новую композицию, используя продукт 1 в качестве исходного вещества.

Таблица 4с

Компонент	Продукт 7
	г
L-Аланин	5,240
L-Аргинин	6,140

L-Аспарагиновая кислота	9,180
L-Цистин	2,030
L-Глутамин	12,490
Глицин	4,480
L-Гистидин HCl	3,040
L-Изолейцин	5,110
L-Лейцин	9,180
L-Лизин HCl	7,390
L-Пролин	7,210
L-Серин	5,900
Таурин	0,188
L-Треонин	4,540
L-Триптофан	1,680
L-Тирозин	7,510
L-Валин	6,360
L-Карнитин	0,116
L-Метионин ¹	2,115
Сумма	99,899
Поливинилпирролидон	1,050
Аромат карамели	0,986
Comprizucker	50,000
Диоксид кремния	2,500
Глицерилдибегенат	2,500

¹ 2,115 г гранулята L-метионина соответствуют 2,050 г метионина.

Пример 5. Тестирование вкуса бисквитной композиции.

Продукты 4, 5 и 6, описанные в примере 4, тестируют на 6 здоровых взрослых индивидуумах на наличие запаха и вкуса. Полученные результаты приводят в виде средних значений.

Таблица 5

	Ароматизированный продукт 4	Ароматизированный продукт 5	Ароматизированный продукт 6
Запах	4,6	3,8	4,8
Вкус	4,4	3,8	3,6
Стойкость (плохого вкуса во рту)	2,6	3,2	3,2

Пояснение:

Запах-вкус-Vista: 0=плохой, 5=хороший;

Стойкость (плохого вкуса во рту): 0=низкая стойкость, 5=высокая стойкость;

Дисперсность: 0=плохая, 5=хорошая.

Пример 6. Получение композиций с модифицированным высвобождением.

Получение путем смешивания.

Каждую отдельную аминокислоту взвешивают и просеивают, добавляют разбавитель (если его используют) и НРМС и перемешивают в течение 20 мин в подходящей смесительной машине.

Получение гранулята, не содержащего ароматизатор.

Смесь переносят в смеситель Diosna, перемешивая в течение 1 мин при скорости лопасти 250

об/мин. Смесь увлажняют спиртовым раствором ЕС (содержание 15%). Через 1 мин и 30 с добавляют раствор и гранулируют в течение 3 мин при скорости лопасти 250 об/мин и скорости измельчителя 500 об/мин. Гранулят выгружают и пропускают через сито с шириной отверстий 0,63 мм. Сушат в статической печи в течение примерно 4 ч при 45°C. Выгружают и пропускают через сито с шириной отверстий 0,8 мм.

Также можно одновременно обработать 4-5 аминокислот с получением гранулятов и смешать все аминокислотные грануляты с получением конечного продукта. Некоторые примеры возможных композиций приведены в примере 1, табл. 1.

Пример 7. Композиция с модифицированным высвобождением.

Для определения количества гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) и этилцеллюлозы (ЕС), необходимого для модификации высвобождения триптофана, путем тестирования на растворение, получают следующую композицию.

Таблица 6

Композиция продукта	
Компонент	г
L-Изолейцин	14
L-Лизин HCl	20
L-Треонин	12
L-Триптофан	4
Маннит	10
НРМС (Methocel 4КМ)	5
15% Раствор ЕС в EtOH	19,5 ¹

¹ соответствует 3 г ЕС.

Получение путем смешивания.

Отдельные аминокислоты, маннит и НРМС взвешивают, просеивают и смешивают в течение 20 мин в подходящем контейнере с помощью смесительной машины.

Получение гранулята, не содержащего ароматизатор.

Смесь переносят в смеситель Diosna, перемешивают в течение 1 мин при скорости лопасти 250 об/мин. Смесь увлажняют спиртовым раствором ЕС (этилцеллюлоза) (содержание 15%). Через 1 мин и 30 с добавляют раствор и гранулят перемешивают в течение 3 мин при скорости лопасти 250 об/мин и скорости измельчителя 500 об/мин. Гранулят выгружают и пропускают через сито с шириной отверстий 0,63 мм. Сушат в статической печи в течение примерно 4 ч при 45°C. Выгружают и пропускают через сито с шириной отверстий 0,8 мм.

Композицию анализируют в указанных ниже условиях растворения, чтобы определить скорость высвобождения триптофана из композиции (рН 1,2 в течение 2 ч, через 2 ч значение рН повышают до 6,8) в условиях вращающейся корзины при 50 и 100 об/мин по сравнению с простой смесью АК, не имеющих покрытия. Результаты теста на растворение приведены на фиг. 3. Анализ проводят методом ВЭЖХ.

Условия теста на растворение.

Аппарат: лопасть.

Температура: 37±5°C.

Среда: 0,1N соляная кислота.

Регулировка рН: 0,2M раствор додекагидрата тринатрийфосфата.

Объем среды: 450 мл 0,1N HCl.

Через 120 мин рН среды для растворения доводят до 6,8±0,05 (согласно Европейской фармакопее 2.9.3. Твердые лекарственные формы с отсроченным высвобождением. Метод А).

Скорость: 50 об/мин или 100 об/мин.

Время отбора проб: 5 и 15 мин для композиций, не содержащих покрытие; 5, 15, 30, 60, 120, 125, 135, 150, 180 мин для композиции, содержащей покрытие (через 120 мин рН среды изменяют до рН 6,8).

Концентрация в сосуде: примерно 90 мкг/мл (фракция порошка замедленной композиции остается в качестве поверхностно-активного вещества во время теста на растворение).

Пример 8. Композиция с модифицированным высвобождением, не содержащая манит.

Нижеследующую композицию получают по способу, описанному в примере 7, и подвергают тесту на растворение в описанных ниже условиях. Скорость высвобождения триптофана из композиции показана на фиг. 4. Анализ проводят методом ВЭЖХ.

Таблица 7

Состав продукта	
Компонент	г
L-Изолейцин	56
L-Лизин HCL	80
L-Треонин	48
L-Триптофан	16
HPMC (Methocel 4KM)	20
15% раствор ЕС в ЕТОН	80

Условия теста на растворение.

Аппарат: лопасть.

Температура: 37±5°C.

Среда: 0,1N соляная кислота.

Объем среды: 450 мл 0,1N HCl.

Скорость: 50 об/мин.

Время отбора проб: 5', 15', 30', 60', 120', 180'.

Концентрация в сосуде: примерно 90 мкг/мл (фракция порошка замедленной композиции остается в качестве поверхностно-активного вещества во время теста на растворение).

Пример 9. Композиция с модифицированным высвобождением, не содержащая маннит или HPMC (Methocel 4 KM).

Нижеследующую композицию получают по способу, описанному в примере 7, и подвергают тесту на растворение в описанных ниже условиях. Скорость высвобождения триптофана из композиции показана на фиг. 5. Анализ проводят методом ВЭЖХ.

Таблица 8

Состав продукта	
Компонент	г
L-Изолейцин	56,0
L-Лизин	80,0
L-Треонин	48,0
L-Триптофан	16,0
Этилцеллюлоза ¹	10,0
Всего	210 г

¹ соответствует 67 г 15% раствора этилцеллюлозы в этаноле.

Получение путем смешивания.

Отдельные аминокислоты взвешивают, просеивают и смешивают в течение 20 мин в подходящем контейнере с помощью смесительной машины.

Получение гранулята, не содержащего ароматизатор.

Смесь переносят в смеситель Diosna, перемешивают в течение 1 мин при скорости лопасти 250 об/мин. Смесь увлажняют спиртовым раствором ЕС (этилцеллюлоза) (содержание 15%). Через 1 мин и 30 с добавляют раствор и гранулят перемешивают в течение 3 мин при скорости лопасти 500 об/мин и скорости измельчителя 1500 об/мин. Гранулят выгружают и пропускают через сито с шириной отверстий 0,63 мм. Сушат в статической печи в течение примерно 5 ч и 30 мин при 45°C. Выгружают и пропускают через сито с шириной отверстий 1,4 мм.

Композицию анализируют в указанных ниже условиях растворения, чтобы определить скорость высвобождения триптофана из композиции (рН 1,2) в условиях вращающейся корзины при 50 об/мин. Результаты теста на растворение приведены на фиг. 5.

Условия теста на растворение.

Аппарат: корзина.

Температура: 37±5°C.

Среда: 0,1N соляная кислота.

Объем среды: 450 мл.

Скорость: 50 об/мин.

Время отбора проб: 5', 15', 30', 60', 120', 180', 240', 300' и 360'.

Концентрация в сосуде: примерно 90 мкг/мл (фракция порошка замедленной композиции остается в качестве поверхностно-активного вещества во время теста на растворение).

Пример 10. Композиция с модифицированным высвобождением, содержащая 19 аминокислот, покрытых этилцеллюлозой и глицерилдибегенатом.

Нижеследующую композицию получают с помощью описанных ниже процедур.

Таблица 9

Состав продукта		
Компонент	Конечная смесь (г)	Конечная смесь (%)
L-Изолейцин	3,20	4,18
L-Лизин HCl	4,63	6,05 ¹
L-Треонин	3,31	4,33
L-Триптофан	1,05	1,37
L-Лейцин	5,75	7,52
L-Валин	4,00	5,23
L-Метионин	1,28	1,67
L-Цистин	1,27	1,66
L-Глутамин	7,82	10,22
L-Гистидин HCl	2,35	3,07 ²
L-Аланин	3,76	4,91
L-Аргинин	3,84	5,02
L-Серин	3,69	4,82
Глицин	2,81	3,67
Пролин	4,52	5,91
L-Аспарагиновая кислота	5,76	7,53
Таурин	0,16	0,21
L-Тирозин	4,70	6,14
L-Карнитин	0,10	0,13
Глицерилдибегенат	9,12	11,92
Натрия альгинат	0,02	0,03
Этилцеллюлоза	3,37	4,40
Всего	76,51	100,00 ³

¹ соответствует 4,84 г основания L-лизина.

² соответствует 2,49 г основания L-гистидина.

³ соответствует 98,21 г, если L-лизин и L-гистидин присутствуют в виде оснований.

Производственное оборудование, используемое для получения продукта.

Оборудование, используемое для получения продукта:

Весы разных типов;

ProCepT Mirgo 900 мл;

Сита;

Статическая печь;

ProCepT с псевдооживленным слоем, нанесение покрытия снизу вверх (сопло для расплава) (или любой другой аппарат, подходящий для нанесения покрытия на гранулы с использованием горячего расплава)..

Смесь аминокислот

Все аминокислоты смешивают в подходящем аппарате.

Получение гранулята.

Смесь аминокислот переносят в ProCepT Mirgo, добавляют гранулирующий раствор, представляющий собой 2% водный раствор альгината натрия и гранулируют. Полученный гранулят просеивают; фракцию, характеризующуюся 0,5 мм<PSD<1 мм, используют на следующей стадии.

Нанесение покрытия из этилцеллюлозы (нанесение полимерного покрытия).

Фракцию гранулята, полученную после просеивания, переносят в аппарат с псевдооживленным слоем и наносят покрытие путем распыления 15% раствора (мас./мас.) этилцеллюлозы в метаноле. Общее количество добавляемого полимера должно составлять примерно 5,00% от массы гранулята.

Нанесение покрытия из глицерилдигбената (нанесение покрытия с использованием горячего расплава).

Гранулят, покрытый этилцеллюлозой, переносят в аппарат с псевдооживленным слоем и наносят покрытие путем распыления расплавленного глицерилдигбената. Общее количество добавляемого полимера должно составлять примерно 15,00% от массы гранулята.

Тест на растворение продукта.

Среда для растворения: среда с pH $1,2 \pm 0,1$ (0,1N соляная кислота).

Аппарат: прибор с лопастью (прибор 2, USP <711>, модифицированный); 50 об/мин.

Время: 30-60-120-180 мин.

Температура: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Объем среды: 500 мл.

Образец: 2,0 г смеси аминокислот.

Весовой тест на растворение: 30-60-120-180 мин.

При получении результатов весового теста на растворение учитывают, что этилцеллюлоза и глицерилдигбенат не растворяются в растворе HCl. Через 30-60-120-180 мин среду для растворения фильтруют через бумажный фильтр под вакуумом. Отфильтрованный порошок и фильтр сушат в течение 4 ч в вакуумной печи при 50°C до достижения постоянной массы, после чего образцы взвешивают. Чтобы продемонстрировать различия, рассчитывают количество высвобожденных аминокислот и результаты представляют на фиг. 6.

Пример 11. Промышленное получение и тестирование растворения композиции свободных аминокислот и композиций с модифицированным высвобождением.

В табл. 10а приведен качественный и количественный состав типичной аминокислотной композиции, содержащей смесь АК (bkT037/71).

Таблица 10а

Аминокислота	% (с учетом HCl)	Аминокислота	% (в виде основания)
L-Аланин	5,87	L-Аланин	5,87
L-Аргинин	6,01	L-Аргинин	6,01
L-Цистин	1,99	L-Цистин	1,99
L-Глутамин	12,22	L-Глутамин	12,22
Глицин	4,38	Глицин	4,38
L-Гистидин HCl	3,67	L-Гистидин	2,98
L-Аспарагиновая кислота	9,00	L-Аспарагиновая кислота	9,00
L-Пролин	7,06	L-Пролин	7,06
L-Серин	5,77	L-Серин	5,77
Таурин	0,24	Таурин	0,24
L-Тирозин	7,35	L-Тирозин	7,35
L-Карнитин	0,16	L-Карнитин	0,16
L-Изолейцин	5,00	L-Изолейцин	5,00
L-Лизин HCl	7,23	L-Лизин	5,78
L-Треонин	5,17	L-Треонин	5,17
L-Триптофан	1,64	L-Триптофан	1,64
L-Лейцин	8,98	L-Лейцин	8,98
L-Валин	6,25	L-Валин	6,25
L-Метионин	2,00	L-Метионин	2,00
Всего	100	Всего	97,86

Способ промышленного получения (общий).

Производственное оборудование, используемое для получения продукта.

Весы разных типов.

Сита.

Статическая печь.

Смесительная машина.

Все аминокислоты просеивают и смешивают в подходящем аппарате.

Аминокислоты механически пропускают через сито из нержавеющей стали 350 мкм и перемешивают в смесителе в течение 30 мин.

Тестирование продукта на растворение.

Среда для растворения: среда с pH 1,2±0,1 (0,1N соляная кислота).

Аппарат: прибор с лопастью (прибор 2, USP <711>, модифицированный); 50 об/мин.

Время: 30-60 мин.

Температура: 37±0,5°C.

Объем среды: 500 мл.

Образец: 2,0 г смеси аминокислот.

Весовой тест на растворение: 30-60-120-180 мин.

В каждый момент времени растворение проводят в отдельном сосуде. Через 30-60-120-180 мин среду для растворения фильтруют через бумажный фильтр в вакууме. Отфильтрованный порошок и фильтр сушат в течение ±4 ч в вакуумной печи при 50°C до достижения постоянной массы и образцы взвешивают. Чтобы продемонстрировать различия, рассчитывают количество высвобожденных аминокислот.

Результаты.

Результаты весового тестирования на растворение приведены в табл. 10б и на фиг. 7.

Таблица 10б

Время (мин)	% Высвобожденных АК
0	0
30	99,96
60	100,00
120	99,95
180	99,99

Аналитические условия:

ВЭЖХ: Agilent, серия 1200.

Детектор: флуориметрический Agilent, серия 1200.

Хроматографическая колонка: YMC-Triart C18 12 нм S (250×4,6 мм - 5 мкм).

Аминокислоты анализируют после экстракции (разными способами) и дериватизации FMOС (9-флуоренилметилхлорформатом). Примечание: Карнитин анализируют методом ЖХ/МС.

Результаты тестирования смеси АК (bkT037/71) на растворение приведены в табл. 10с и на фиг. 8.

Таблица 10с

Аминокислота	Время (мин)		
	0	30	60
Аланин	0	111,8	109,0
Аргинин	0	110,1	107,0
Глутамин	0	85,9	84,3
Глицин	0	112,6	109,4
Гистидин	0	102,7	96,3
Аспарагиновая кислота	0	103,7	106,6
Пролин	0	109,9	108,1
Серин	0	108,1	105,2
Таурин	0	120,0	125,8
Тирозин	0	103,9	101,2
Карнитин	0	122,5	121,3
Изолейцин	0	103,6	100,6
Лизин	0	103,8	101,6
Треонин	0	97,7	96,3
Триптофан	0	100,0	100,6
Лейцин	0	110,1	106,6
Валин	0	105,4	103,4
Метионин	0	107,0	104,5

В табл. 10d приведены количественные и качественные составы четырех разных партий аминокислотных частиц, покрытых этилцеллюлозой.

Таблица 10d

Компонент	APR Партия 1 (bкT037/72-1)	APR Партия 2 (bкT037/72-2)	APR Партия 3 (bкT037/72-3)	APR Партия 4 (bкT037/72-4)
PSD	0,5 мм<фракция<1 мм	0,5 мм<фракция<1 мм	1,0 мм<фракция<1,6 мм	1,0 мм<фракция<1,6 мм
Аланин	5,57	5,43	5,57	5,43
Аргинин	5,70	5,55	5,70	5,55
Цистин	1,89	1,84	1,89	1,84
Глутамин	11,60	11,30	11,60	11,30
Глицин	4,16	4,05	4,16	4,05
Гистидин HCl	3,48	3,39	3,48	3,39
Аспарагино вая кислота	8,55	8,32	8,55	8,32
Пролин	6,70	6,52	6,70	6,52
Серин	5,48	5,34	5,48	5,34
Таурин	0,23	0,23	0,23	0,23
Тирозин	6,98	6,79	6,98	6,79
Карнитин	0,15	0,14	0,15	0,14
Изолейцин	4,75	4,62	4,75	4,62
Лизин HCl	6,86	6,68	6,86	6,68
Треонин	4,90	4,78	4,90	4,78
Триптофан	1,56	1,52	1,56	1,52
Лейцин	8,53	8,30	8,53	8,30
Валин	5,94	5,78	5,94	5,78
Метионин	1,90	1,85	1,90	1,85
Натрия альгинат	0,07	0,07	0,07	0,07
Этилцеллю лоза	5,00	7,50	5,00	7,50
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00

Способ промышленного получения (общий).

Производственное оборудование, используемое для получения продукта.

Весы разных типов;

ProCepT Mirgo 900 мл;

Сита;

Статическая печь;

ProCepT с псевдооживленным слоем, нанесение покрытия снизу вверх (сопло для расплава) (или любой другой аппарат, подходящий для нанесения покрытия на гранулят с использованием горячего расплава).

Смесь аминокислот.

Все аминокислоты смешивают в подходящем аппарате.

Получение гранулята.

Смесь аминокислот переносят в ProCepT Mirgo, добавляют гранулирующий раствор, представляющий собой 2% водный раствор альгината натрия, и гранулируют. Полученный гранулят просеивают; фракцию, характеризующуюся 0,5 мм<PSD<1 мм и 0,5 мм<PSD<1,5 мм, используют на следующей стадии.

Нанесение покрытия из этилцеллюлозы (нанесение полимерного покрытия).

Фракцию гранулята, полученную после просеивания, переносят в аппарат с псевдооживленным слоем и наносят покрытие путем распыления 15% раствора (мас./мас.) этилцеллюлозы в этаноле. Общее количество добавляемого полимера должно составлять примерно 5,00 и 7,50% от массы гранулята.

Тест на растворение продукта.

Условия растворения.

Среда для растворения: среда с pH 1,2±0,1 (0,1N соляная кислота).

Аппарат: прибор с лопастью (прибор 2, USP <711>, модифицированный); 50 об/мин.

Время: 30-60-120-180-240 мин.

Температура: 37±0,5°C.

Объем среды: 500 мл.

Образец: 2,0 г смеси аминокислот..

Весовой тест на растворение.

Время отбора образцов: 30-60-120-180 мин.

В каждый момент времени растворение проводят в отдельном сосуде. Через 30-60-120-180 мин среду для растворения фильтруют через бумажный фильтр в вакууме. Отфильтрованный порошок и фильтр сушат в течение ±4 ч в вакуумной печи при 50°C до достижения постоянной массы и образцы взвешивают. Чтобы продемонстрировать различия, рассчитывают количество высвобожденных аминокислот.

Результаты.

Результаты весового тестирования на растворение приведены в табл. 10е и на фиг. 9.

Таблица 10е

Партия	Время (мин)	% Высвобожденных АК
APR Партия 1 (bкT037/72-1)	0	0
	30	59
	60	73
	120	86
	180	90
APR Партия 2 (bкT037/72-2)	0	0
	30	59
	60	70
	120	82
	180	90
APR Партия 3 (bкT037/72-3)	0	0
	30	57
	60	70
	120	82
	180	88
APR Партия 4 (bкT037/72-4)	0	0
	30	44
	60	59
	120	62
	180	81

Анализ высвобождения отдельных аминокислот проводят только на прототипах APR партия 2 и APR партия 4.

Аналитические условия:

ВЭЖХ: Agilent, серия 1200.

Детектор: флуориметрический Agilent, серия 1200..

Хроматографическая колонка: YMC-Triart C18 12 нм S (250×4,6 мм - 5 мкм).

Аминокислоты анализируют после экстракции (разными способами) и дериватизации FMOC (9-флуоренилметилхлорформатом).

Примечание: Карнитин анализируют методом ЖХ/МС.

Результаты тестирования APR партии 2 (вкТ037/72-2) на растворение приведены в табл. 10f и на фиг. 10.

Таблица 10f

Аминокислота	Время (мин)					
	0	30	60	120	180	240
Аланин	0	80,1	94,1	100,0	102,0	102,9
Аргинин	0	113,7	111,9	109,7	108,8	109,2
Глутамин	0	53,2	70,7	83,7	82,8	82,5
Глицин	0	85,9	94,3	95,6	96,3	96,3
Гистидин	0	84,0	102,2	104,0	108,4	105,5
Аспарагиновая кислота	0	48,1	57,9	71,8	84,0	91,2
Пролин	0	104,1	105,8	102,3	101,8	101,5
Серин	0	91,2	97,6	98,7	98,3	98,7
Таурин	0	85,7	89,6	90,0	82,2	83,5
Тирозин	0	4,5	6,8	12,4	23,0	32,1
Карнитин	0	128,6	112,9	108,6	121,4	112,1
Изолейцин	0	28,8	48,9	72,9	85,9	91,8
Лизин	0	98,1	103,4	102,8	102,2	101,7
Треонин	0	77,4	93,5	102,7	102,7	104,6
Триптофан	0	82,2	90,8	92,8	94,1	92,8
Лейцин	0	33,0	53,1	76,9	89,8	95,8
Валин	0	65,9	83,6	94,1	98,6	100,2
Метионин	0	69,7	77,8	87,6	94,1	97,8

11. Результаты тестирования растворения APR партии 4 (вкТ037/72-4) приведены в табл. 10g и на фиг.

Таблица 10g

Аминокислота	Время (мин)					
	0	30	60	120	180	240
Аланин	0	63,2	79,2	92,3	98,5	97,1
Аргинин	0	89,9	98,7	103,4	106,5	107,7
Глутамин	0	35,6	48,8	67,1	76,5	79,5

Глицин	0	73,6	86,9	94,6	98,8	97,8
Гистидин	0	74,2	81,8	103,6	106,5	94,9
Аспарагиновая кислота	0	42,3	54,7	68,9	80,2	86,1
Пролин	0	92,5	100,6	105,4	108,0	106,7
Серин	0	78,1	91,4	95,9	100,4	99,1
Таурин	0	60,0	68,7	74,3	83,9	82,2
Тирозин	0	3,2	6,5	5,8	9,4	11,1
Карнитин	0	114,3	121,4	107,1	108,6	125,0
Изолейцин	0	15,6	28,8	47,0	63,4	73,2
Лизин	0	88,8	97,8	101,5	104,3	103,6
Треонин	0	60,0	78,0	96,2	104,2	105,2
Триптофан	0	65,7	77,6	86,2	91,4	91,4
Лейцин	0	18,4	31,6	49,4	66,0	74,9
Валин	0	42,9	60,0	77,9	90,1	94,1
Метионин	0	43,2	61,6	67,6	88,1	85,4

Пример 12. Промышленное получение и тестирование на растворение композиций с модифицированным высвобождением, полученных с использованием этилцеллюлозы и глицерилдигбената в качестве покрывающих средств.

В табл. 11а приведен качественный и количественный состав 4 отдельных аминокислотных композиций, покрытых этилцеллюлозой и глицерилдигбенатом в качестве средств, модифицирующих скорость высвобождения.

Таблица 11а

Компонент	APR Партия 5 (бкт037/73-5)	APR Партия 6 (бкт037/73-6)	APR Партия 7 (бкт037/73-7)	APR Партия 8 (бкт037/73-8)
PSD	0,5 мм <фракция> 1 мм	0,5 мм <фракция> 1 мм	1,0 мм <фракция> 1,6 мм	1,0 мм <фракция> 1,6 мм
Аланин	5,00	4,87	5,00	4,87
Аргинин	5,12	4,98	5,12	4,98
Цистин	1,69	1,65	1,69	1,65
Глутамин	10,41	10,13	10,41	10,13
Глицин	3,73	3,63	3,73	3,63
Гистидин HCl	3,12	3,04	3,12	3,04
Аспарагиновая	7,67	7,46	7,67	7,46

кислота				
Пролин	6,01	5,85	6,01	5,85
Серин	4,92	4,79	4,92	4,79
Таурин	0,21	0,20	0,21	0,20
Тирозин	6,26	6,09	6,26	6,09
Карнитин	0,13	0,13	0,13	0,13
Изолейцин	4,26	4,15	4,26	4,15
Лизин HCl	6,16	6,00	6,16	6,00
Треонин	4,40	4,28	4,40	4,28
Триптофан	1,40	1,36	1,40	1,36
Лейцин	7,65	7,45	7,65	7,45
Валин	5,32	5,18	5,32	5,18
Метионин	1,70	1,65	1,70	1,65
Натрий альгинат	0,06	0,06	0,06	0,06
Этилцеллюлоза	4,49	6,71	4,49	6,71
Глицерилдигибегенат	10,0	10,00	10,00	10,00
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00

Способ промышленного получения (общий).

Производственное оборудование, используемое для получения продукта.

Весы разных типов.

ProCepT Mirgo 900 мл.

Сита.

Статическая печь.

ProCepT с псевдооживленным слоем, нанесение покрытия снизу вверх (сопло для расплава) (или любой другой аппарат, подходящий для нанесения покрытия на гранулят с использованием горячего расплава).

Смесь аминокислот.

Все аминокислоты смешивают в подходящем аппарате.

Получение гранулята.

Смесь аминокислот переносят в ProCepT Mirgo, добавляют гранулирующий раствор, представляющий собой 2% водный раствор альгината натрия, и гранулируют. Полученный гранулят просеивают; фракцию, характеризующуюся $0,5 \text{ мм} < \text{PSD} < 1 \text{ мм}$ или $0,5 \text{ мм} < \text{PSD} < 1,6 \text{ мм}$, используют на следующей стадии.

Нанесение покрытия из этилцеллюлозы (нанесение полимерного покрытия).

Фракцию гранулята, полученную после просеивания, переносят в аппарат с псевдооживленным слоем и наносят покрытие путем распыления 15% раствора (мас./мас.) этилцеллюлозы в метаноле. Общее количество добавляемого полимера должно составлять примерно 5,00 и 7,50% от массы гранулята.

Нанесение покрытия из глицерилдигибегената (нанесение покрытия с использованием горячего расплава).

Гранулят, покрытый этилцеллюлозой, переносят в аппарат с псевдооживленным слоем и наносят покрытие путем распыления расплавленного глицерилдигибегената. Общее количество добавляемого полимера должно составлять примерно 10,00% от массы гранулята.

Аналитические условия:

Тестирование продукта на растворение.

Среда для растворения: среда с pH $1,2 \pm 0,1$ (0,1N соляная кислота).

Аппарат: прибор с лопастью (прибор 2, USP <711>, модифицированный); 50 об/мин.

Время: 30-60-120-180-240 мин.

Температура: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Объем среды: 500 мл.

Образец: 2,0 г смеси аминокислот.

Весовой тест на растворение:

Время отбора образцов: 30-60-120-180 мин.

Через 30-60-120-180 мин среду для растворения фильтруют через бумажный фильтр в вакууме. Отфильтрованный порошок и фильтр сушат в течение ± 4 ч в вакуумной печи при 50°C до достижения постоянной массы и образцы взвешивают. Чтобы продемонстрировать различия, рассчитывают количество высвобожденных аминокислот.

Результаты.

Результаты весового тестирования на растворение приведены в табл. 11b и на фиг. 12.

Таблица 11b

Партия	Время (мин)	% Высвоб. АК
APR Партия 5 (bкТ037/73-5)	0	0
	30	40
	60	53
	120	67
	180	77
APR Партия 6 (bкТ037/73-6)	0	0
	30	38
	60	50
	120	62
	180	69
APR Партия 7 (bкТ037/73-7)	0	0
	30	26
	60	37
	120	55
	180	63
APR Партия 8 (bкТ037/73-8)	0	0
	30	21
	60	29
	120	47
	180	56

Анализ проводят на прототипах APR партия 5 и APR партия 7.

Аналитические условия:

ВЭЖХ: Agilent, серия 1200.

Детектор: флуориметрический Agilent, серия 1200.

Хроматографическая колонка: YMC-Triart C18 12 нм S (250×4,6 мм - 5 мкм).

Аминокислоты анализируют после дериватизации FMOС (9-флуоренилметилхлорформатом).

Примечание: Карнитин анализируют методом ЖХ/МС.

Результаты (для отдельных аминокислот).

Результаты тестирования отдельных аминокислот на растворение приведены в табл. 11с и на фиг.

13.

Таблица 11с

Аминокислота	Время (мин)					
	0	30	60	120	180	240
Аланин	0	54,4	82,0	102,2	102,0	102,2
Аргинин	0	84,6	97,1	106,1	104,9	104,1
Глутамин	0	38,5	52,6	84,9	92,9	93,9
Глицин	0	64,9	84,7	96,8	95,7	102,4
Гистидин	0	39,3	79,1	79,5	81,1	83,1
Аспарагиновая кислота	0	34,8	48,2	65,1	76,0	83,4
Пролин	0	87,7	97,2	101,8	99,2	98,7
Серин	0	70,1	86,6	96,1	95,5	95,1
Таурин	0	81,4	119,5	112,4	126,2	119,0
Тирозин	0	2,4	6,9	12,0	21,2	26,4
Карнитин	0	88,5	100,0	109,2	111,5	110,8
Изолейцин	0	11,2	26,8	58,7	75,8	82,6
Лизин	0	85,2	93,9	100,2	98,2	98,4
Треонин	0	47,5	74,1	95,5	97,3	100,2
Триптофан	0	68,8	77,9	87,9	96,4	90,7
Лейцин	0	13,9	30,5	60,8	79,1	85,6
Валин	0	35,0	58,8	86,3	91,7	94,5
Метионин	0	47,4	73,5	87,6	91,2	99,4

Результаты тестирования отдельных аминокислот на растворение для APR партии 7 (bкT037/72-7) приведены в табл. 11d и на фиг. 14.

Таблица 11d

Аминокислота	Время (мин)					
	0	30	60	120	180	240
Аланин	0	39,0	60,8	86,8	95,0	96,0
Аргинин	0	60,2	74,8	92,6	106,1	98,8
Глутамин	0	27,0	37,4	69,5	81,9	84,1
Глицин	0	47,5	66,0	88,2	96,5	94,6
Гистидин	0	44,5	58,3	79,1	79,1	75,6
Аспарагиновая кислота	0	27,4	37,2	57,0	70,3	75,9
Пролин	0	67,1	79,0	95,8	91,2	98,7
Серин	0	51,4	67,7	87,2	94,3	93,3
Таурин	0	62,4	81,0	114,3	109,5	110,5
Тирозин	0	2,4	4,9	8,9	19,3	20,9
Карнитин	0	68,0	82,3	96,9	98,5	96,9
Изолейцин	0	5,8	15,0	39,7	61,3	69,7
Лизин	0	62,6	76,6	93,1	94,9	96,3
Треонин	0	31,6	54,3	84,1	94,8	98,2
Триптофан	0	45,7	63,2	82,1	86,4	90,7
Лейцин	0	7,1	17,5	41,7	62,5	71,2
Валин	0	19,0	36,5	66,9	83,3	86,1
Метионин	0	31,9	48,0	77,6	75,9	88,2

В табл. 11е и на фиг. 15 описано высвобождение общего количества аминокислот (весовое тестиро-

вание растворения) в разные моменты времени из каждой из четырех тестируемых композиций по сравнению с аминокислотной композицией с немедленным высвобождением.

Таблица 11e

Партия	Время (мин)	% Высвоб. АК
APR Партия 2 (bкT037/72-2)	0	0
	30	59
	60	70
	120	82
	180	90
APR Партия 4 (bкT037/72-4)	0	0
	30	44
	60	59
	120	62
	180	81
APR Партия 5 (bкT037/73-5)	0	0
	30	40
	60	53
	120	67
	180	77
APR Партия 7 (bкT037/73-7)	0	0
	30	26
	60	37
	120	55
	180	63
Смесь АК (bкT037/71)	0	0
	30	100
	60	100
	120	100
	180	100

В табл. 11f-11j приведено количество отдельных аминокислот, высвобождаемых из четырех разных тестируемых композиций в разные моменты времени.

Таблица 11f

Аминокислота	30 минут				
	Своб. АК (bкT037/ 71)	APR Партия 2 (bкT037/ 72-2)	APR Партия 4 (bкT037/ 72-4)	APR Партия 5 (bкT037/ 73-5)	APR Партия 7 (bкT037/ 73-7)
Аланин	111,8	80,1	63,2	54,4	39,0
Аргинин	110,1	113,7	89,9	84,6	60,2
Глутамин	85,9	53,2	35,6	38,5	27,0
Глицин	112,6	85,9	73,6	64,9	47,5
Гистидин	102,7	84,0	74,2	39,3	44,5
Аспарагино вая кислота	103,7	48,1	42,3	34,8	27,4
Пролин	109,9	104,1	92,5	87,7	67,1
Серин	108,1	91,2	78,1	70,1	51,4
Таурин	120,0	85,7	60,0	81,4	62,4
Тирозин	103,9	4,5	3,2	2,4	2,4
Карнитин	122,5	128,6	114,3	88,5	68,0
Изолейцин	103,6	28,8	15,6	11,2	5,8
Лизин	103,8	98,1	88,8	85,2	62,6
Треонин	97,7	77,4	60,0	47,5	31,6
Триптофан	100,0	82,2	65,7	68,8	45,7
Лейцин	110,1	33,0	18,4	13,9	7,1
Валин	105,4	65,9	42,9	35,0	19,0
Метионин	107,0	69,7	43,2	47,4	31,9

Таблица 11g

Аминокислота	60 минут				
	Своб. АК (bкT037/ 71)	APR Партия 2 (bкT037/ 72-2)	APR Партия 4 (bкT037/ 72-4)	APR Партия 5 (bкT037/ 73-5)	APR Партия 7 (bкT037/ 73-7)
Аланин	109,0	94,1	79,2	82,0	60,8
Аргинин	107,0	111,9	98,7	97,1	74,8
Глутамин	84,3	70,7	48,8	52,6	37,4
Глицин	109,4	94,3	86,9	84,7	66,0
Гистидин	96,3	102,2	81,8	79,1	58,3
Аспарагиновая кислота	106,6	57,9	54,7	48,2	37,2
Пролин	108,1	105,8	100,6	97,2	79,0
Серин	105,2	97,6	91,4	86,6	67,7
Таурин	125,8	89,6	68,7	119,5	81,0
Тирозин	101,2	6,8	6,5	6,9	4,9
Карнитин	121,3	112,9	121,4	100,0	82,3
Изолейцин	100,6	48,9	28,8	26,8	15,0
Лизин	101,6	103,4	97,8	93,9	76,6
Треонин	96,3	93,5	78,0	74,1	54,3
Триптофан	100,6	90,8	77,6	77,9	63,2
Лейцин	106,6	53,1	31,6	30,5	17,5
Валин	103,4	83,6	60,0	58,8	36,5
Метионин	104,5	77,8	61,6	73,5	48,0

Таблица 11h

Аминокислота	120 минут			
	APR Партия 2 (bкT037/ 72-2)	APR Партия 4 (bкT037/ 72-4)	APR Партия 5 (bкT037/ 73-5)	APR Партия 7 (bкT037/ 73-7)
Аланин	100,0	92,3	102,2	86,8
Аргинин	109,7	103,4	106,1	92,6
Глутамин	83,7	67,1	84,9	69,5
Глицин	95,6	94,6	96,8	88,2
Гистидин	104,0	103,6	79,5	79,1
Аспарагиновая кислота	71,8	68,9	65,1	57,0
Пролин	102,3	105,4	101,8	95,8
Серин	98,7	95,9	96,1	87,2
Таурин	90,0	74,3	112,4	114,3
Тирозин	12,4	5,8	12,0	8,9
Карнитин	108,6	107,1	109,2	96,9
Изолейцин	72,9	47,0	58,7	39,7
Лизин	102,8	101,5	100,2	93,1
Треонин	102,7	96,2	95,5	84,1
Триптофан	92,8	86,2	87,9	82,1
Лейцин	76,9	49,4	60,8	41,7
Валин	94,1	77,9	86,3	66,9
Метионин	87,6	67,6	87,6	77,6

Таблица 11i

	180 минут			
	APR Партия 2 (bкT037/ 72-2)	APR Партия 4 (bкT037/ 72-4)	APR Партия 5 (bкT037/ 73-5)	APR Партия 7 (bкT037/ 73-7)
Аланин	102,0	98,5	102,0	95,0
Аргинин	108,8	106,5	104,9	106,1
Глутамин	82,8	76,5	92,9	81,9
Глицин	96,3	98,8	95,7	96,5
Гистидин	108,4	106,5	81,1	79,1
Аспарагиновая кислота	84,0	80,2	76,0	70,3
Пролин	101,8	108,0	99,2	91,2
Серин	98,3	100,4	95,5	94,3
Таурин	82,2	83,9	126,2	109,5
Тирозин	23,0	9,4	21,2	19,3
Карнитин	121,4	108,6	111,5	98,5
Изолейцин	85,9	63,4	75,8	61,3
Лизин	102,2	104,3	98,2	94,9
Треонин	102,7	104,2	97,3	94,8
Триптофан	94,1	91,4	96,4	86,4
Лейцин	89,8	66,0	79,1	62,5
Валин	98,6	90,1	91,7	83,3
Метионин	94,1	88,1	91,2	75,9

Таблица 11j

240 минут				
	APR Партия 2 (бкТ037/ 72-2)	APR Партия 4 (бкТ037/ 72-4)	APR Партия 5 (бкТ037/ 73-5)	APR Партия 7 (бкТ037/ 73-7)
Аланин	102,9	97,1	102,2	96,0
Аргинин	109,2	107,7	104,1	98,8
Глутамин	82,5	79,5	93,9	84,1
Глицин	96,3	97,8	102,4	94,6
Гистидин	105,5	94,9	83,1	75,6
Аспарагиновая кислота	91,2	86,1	83,4	75,9
Пролин	101,5	106,7	98,7	98,7
Серин	98,7	99,1	95,1	93,3
Таурин	83,5	82,2	119,0	110,5
Тирозин	32,1	11,1	26,4	20,9
Карнитин	112,1	125,0	110,8	96,9
Изолейцин	91,8	73,2	82,6	69,7
Лизин	101,7	103,6	98,4	96,3
Треонин	104,6	105,2	100,2	98,2
Триптофан	92,8	91,4	90,7	90,7
Лейцин	95,8	74,9	85,6	71,2
Валин	100,2	94,1	94,5	86,1
Метионин	97,8	85,4	99,4	88,2

Пример 13. Конечная композиция аминокислот.

Количественный состав аминокислотной смеси для лечения фенилкетонурии оптимизирован в соответствии с рекомендациями диетологов; процентные доли отдельных аминокислот приведены в табл. 12а.

Таблица 12а

Аминокислота	% (с учетом HCl)	Аминокислота	% (в виде основания)
L-Аланин	2,9	L-Аланин	2,9
L-Аргинин	3,9	L-Аргинин	3,9
L-Цистин	2,0	L-Цистин	2,0
L-Глутамин	19,5	L-Глутамин	19,5
Глицин	4,9	Глицин	4,9
L-Гистидин HCl	3,4	L-Гистидин	2,76
L-Аспарагиновая кислота	5,9	L-Аспарагиновая кислота	5,9
L-Пролин	5,9	L-Пролин	5,9
L-Серин	3,3	L-Серин	3,3
Таурин	0,3	Таурин	0,3
L-Тирозин	9,8	L-Тирозин	9,8
L-Карнитин	0,1	L-Карнитин	0,1
L-Изолейцин	5,4	L-Изолейцин	5,4
L-Лизин HCl	8,5	L-Лизин	6,80
L-Треонин	4,9	L-Треонин	4,9
L-Триптофан	2,0	L-Триптофан	2,0
L-Лейцин	11,2	L-Лейцин	11,2
L-Валин	4,9	L-Валин	4,9
L-Метионин	1,4	L-Метионин	1,4
Всего	100	Всего	98

Пример 14. Биодоступность *in vivo* у свиней.

Исследование на биодоступность *in vivo* проводят на свиньях, чтобы смоделировать предполагаемые фармакокинетику и метаболизм композиций настоящего изобретения в сравнении с аналогичной смесью свободных аминокислот, содержащей сходные соотношения и общие количества аминокислот, и коммерчески доступный композицией молочных белков (казеин). Тестируют следующие композиции:

APR-04 (bkT037/72-4),
APR-07 (bkT037/73-7),
свободные аминокислоты (bkT037/71),
Казеин.

Схема исследования *in vivo*:

Индивидуумы: 8 свиней.

Дизайн: 4 композиции с переключением.

Путь и способ введения: пероральный, через зонд.

Дозу продукта вводят каждому животному в смеси с небольшим количеством воды (300 мл), чтобы обеспечить быстрое (≤ 5 мин) усвоение. Общее количество продукта вводят с помощью шприцев. Животных держат на голодной диете в течение $13,5 \pm 0,5$ ч до обработки, а доступ к воде прекращают за один час до и один час после лечения.

Доза, частота и продолжительность введения: количество вводимого продукта, определяемое по массе тела, составляет 0,8 г аминокислоты/кг массы тела для каждого тестируемого продукта. Продукты вводят ежедневно путем однократного введения утром.

Промывание: 48-72 ч.

Взятие проб крови: 0,75 ч до обработки (T), 0,5 ч до T, 0,25 ч до T, 0,25 ч после T, 0,5 ч после T, 0,75 ч после T, 1 ч после T, 1,25 ч после T, 1,5 ч после T, 2 ч после T, 2,5 ч после T, 3 ч после T, 4 ч после T, 5 ч после T.

Анализ: измеряют и анализируют концентрации 14 аминокислот (аланин, аргинин, глутамин, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин, валин) в плазме. Из-за проблем со стабильностью метионин и аспарагиновую кислоту исключают из анализа. Оценивают следующие параметры: площадь под кривой концентрация/время (AUC_{0-last}), пиковую концентрацию (C_{max}), время до пиковой концентрации (T_{max}) и C_{last} . Параметры двух композиций APR сравнивают с параметрами композиции свободных аминокислот и казеина.

Результаты.

Концентрация аминокислоты (АК) в плазме является результатом ее скоростей появления в плазме (R_a) и исчезновения из плазмы (R_d). Факторы, контролирующие R_a , включают в себя поглощение белка и высвобождение в ткани. Факторы, контролирующие R_d , включают в себя поглощение тканью и выход из организма через мочу, пот и т.д. Гормоны также помогают регулировать концентрации АК в плазме, особенно инсулин и глюкагон, которые оба индуцируют гипоаминоацидемию (но по совершенно другим причинам), и кортизол, который индуцирует гипераминоацидемию. Кроме того, при патологических состояниях катехоламины, гормоны щитовидной железы и цитокины могут модулировать уровни АК в плазме. Периферическая доступность АК после приема белка внутрь контролируется печенью, с активацией уреазы при обогащенной белками диете и подавлении при диете с пониженным содержанием белка (Sunder 2002). Все эти факторы могут влиять на указанную здесь концентрацию аминокислот в плазме.

1) Средние совокупные концентрации аминокислот в плазме.

Средние концентрации 14 аминокислот в плазме в зависимости от времени на совокупной основе приведены на фиг. 16 и в табл. 14а. Исходные значения не вычитают до выполнения расчетов.

Таблица 14а

14 АК (первичные данные)	APR-04	APR-07	Свободны е аминокис лоты	Казеин
AUC_{0-last}	1184,1	1141,8	1200,7	1125,6
C_{max}	339,0	341,9	419,2	324,8
C_{last}	190,8	168,7	163,5	172,9

Можно сделать следующие наблюдения.

Композиции APR характеризуются более низким пиком совокупных аминокислот (C_{max}) в плазме, чем композиция свободных аминокислот.

Если рассмотреть кривые отдельных аминокислот, повторные измерения ANOVA, применяемые к

Lp-трансформированным данным, демонстрируют значительное отличие ($p < 0,05$) C_{\max} APR-04 от C_{\max} свободных аминокислот для аргинина, изолейцина, лейцина, тирозина и валина.

Если рассмотреть кривые отдельных аминокислот, повторные измерения ANOVA, применяемые к Lp-трансформированным данным, демонстрируют значительное отличие ($p < 0,05$) C_{\max} APR-07 от C_{\max} свободных аминокислот для изолейцина, лейцина, тирозина и валина.

Разница в C_{\max} еще более очевидна из данных ВС, которые получают путем вычитания исходных значений аминокислот, как показано ниже в табл. 14b, хотя разница не является статистически значимой для среднего значения всех совокупных аминокислот.

Таблица 14b

14 АК (данные ВС)	APR-04	APR-07	Свободные аминокислоты	Казеин
AUC 0-last	332,3	302,3	382,9	258,9
C_{\max}	168,6	172,5	251,5	147,3

Более высокая начальная пиковая концентрация в плазме аминокислот (C_{\max}), наблюдаемая для композиции свободных аминокислот, быстро уменьшается, о чем свидетельствует параметр " C_{last} ". " C_{last} " обозначает концентрацию аминокислоты в плазме при последнем отборе образца (5 ч).

Если сравнить кривые отдельных аминокислот, в группе, получающей APR-04, C_{last} аланина, аргинина, глутамина, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, пролина, серина, треонина, триптофана и валина (13 аминокислот из 14) выше (но данное превышение не является статистически значимым, за исключением валина), чем в группе, получающей свободные аминокислоты.

Если сравнить кривые отдельных аминокислот, в группе, получающей APR-07, C_{last} аргинина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, пролина, триптофана и валина (8 аминокислот из 14) выше (но данное превышение не является статистически значимым, за исключением валина, изолейцина и лейцина), чем в группе, получающей свободные аминокислоты.

Тенденция C_{\max} и C_{last} , наблюдаемая в кривой концентрации в плазме для совокупных аминокислот, становится статистически значимой при сравнении подгруппы, получающей эссенциальные аминокислота, с подгруппой, получающей ВСАА (аминокислоты с разветвленной цепью) (см. пункты 2 и 3).

2) Средние значения концентраций анализируемых эссенциальных аминокислот (аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, треонин, лизин, триптофан и валин).

Средние концентрации в плазме эссенциальных аминокислот в совокупности приведены на фиг. 17 и в табл. 14c. Для совокупного анализа аминокислот используют аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, треонин, лизин, триптофан и валин. Данную подгруппу выбирают для анализа, поскольку эти аминокислоты не синтезируются в организме. Поэтому их концентрации в плазме, определенные в образцах, взятых из яремной вены, могут лучше характеризовать адсорбцию тестируемых композиций в кишечнике, чем концентрации эссенциальных аминокислот, присутствие которых в крови может быть следствием независимого эндогенного синтеза.

Таблица 14c

Эссенциальные АК (первичные данные)	APR-04	APR-07	Свободные аминокислоты	Казеин
AUC0-last	1020,5	1029,0	1098,5	969,9
C_{\max}	277,0	292,9	409,0	299,1
T_{\max}	1,50	1,19	0,88	1,16
C_{last}	170,7	166,2	138,2	153,0

Результаты статистического анализа данных, приведенных в табл. 14c (для AUC, C_{\max} и C_{last} : однофакторные повторные измерения ANOVA с апостериорным анализом и корректировкой Bonferroni, для T_{\max} : тест Фридмана с последующей проверкой множественных знаков для попарного сравнения), показаны в табл. 14d.

Таблица 14d

Первичные данные	AUC	C _{max}	T _{max}	C _{last}
Свободные АК по сравнению с APR-04	NS	<0,01	NS	0,029
Свободные АК по сравнению с APR-07	NS	<0,01	NS	0,017

3) Средние концентрации ВСАА (аминокислоты с разветвленной цепью: валин, изолейцин и лейцин).

Средние концентрации в плазме тестируемых аминокислот с разветвленной цепью в совокупности приведены на фиг. 18 и в табл. 14е. Для анализа совокупных аминокислот используют валин, изолейцин и лейцин. Эта подгруппа эссенциальных аминокислот выбрана для анализа, потому что эти эссенциальные аминокислоты уникальны среди аминокислот тем, что первая стадия их катаболизма не может происходить в печени. Как следствие, они в значительной степени избегают первого прохода метаболизма внутри организма (Brosnan et al.).

Таблица 14е

ВСАА (Первичные данные)	APR-04	APR-07	Свободные аминокислоты	Казеин
AUC 0-last	1365,8	1367,3	1556,1	1365,3
C _{max}	350,9	335,8	628,3	401,1
T _{max}	2,41	1,72	0,63	1,16
C _{last}	253,7	256,2	197,0	228,7

Результаты статистического анализа данных, приведенных в табл. 14е (для AUC, C_{max} и C_{last}: однофакторные повторные измерения ANOVA с апостериорным анализом и корректировкой Bonferroni, для T_{max}: тест Фридмана с последующей проверкой множественных знаков для попарного сравнения), показаны в табл. 14f.

Таблица 14f

Первичные данные	AUC	C _{max}	T _{max}	C _{last}
Свободные АК по сравнению с APR-04	NS	<0,01	<0,01	0,045
Свободные АК по сравнению с APR-07	NS	<0,01	0,031	<0,01

4) Средняя концентрация общих LNAA (большие нейтральные аминокислоты: фенилаланин, тирозин, триптофан, треонин, метионин, валин, изолейцин, лейцин, гистидин).

Концентрации в плазме больших нейтральных аминокислот в совокупности представлены на фиг. 19 и в табл. 14g. Для анализа совокупных аминокислот используют триптофан, треонин, валин, изолейцин, лейцин, гистидин. Тирозин исключают из-за аномального поведения, которое он проявляет при растворении и тестировании *in vivo*, кроме того, исключают метионин, поскольку он не является стабильным в образцах. Фенилаланин исключают из анализа, потому что он не входит в состав тестируемых композиций. Эта подгруппа эссенциальных аминокислот выбрана для анализа, поскольку LNAA имеют с фенилаланином общую транспортную систему, обеспечивающую проникновение в мозг. Высокая концентрация LNAA в плазме может снижать поступление в мозг (Van Spronsen et al.), обеспечивая таким образом клинические преимущества. В частности, если анализ подгруппы показывает увеличение C_{last} для композиций APR по сравнению с композициями свободных аминокислот, можно предположить, что у пациента может быть своего рода "продолжительная защита/толерантность" к фенилаланину.

Таблица 14g

LNAА (первичные данные)	APR-04	APR-07	Свободные аминокислоты	Казеин
AUC 0-last	925,0	921,8	1028,3	868,9
C _{max}	244,3	240,0	383,9	256,6
T _{max}	2,16	1,22	0,69	1,16
C _{last}	166,9	161,8	132,5	143,0

Результаты статистического анализа данных, приведенных в табл. 14g (для AUC, C_{max} и C_{last}: однофакторные повторные измерения ANOVA с апостериорным анализом и корректировкой Bonferroni, для T_{max}: тест Фридмана с последующей проверкой множественных знаков для попарного сравнения), показаны в табл. 14h.

Таблица 14h

Первичные данные	AUC	C _{max}	T _{max}	C _{last}
Свободные АК по сравнению с APR-04	NS	<0,01	<0,01	0,031
Свободные АК по сравнению с APR-07	NS	<0,01	NS (0,070)	<0,01
APR-07				

На протяжении всей заявки упоминаются разные публикации. Раскрытие этих публикаций включено в настоящее описание посредством ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, к которому относится настоящее изобретение. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что можно осуществить разные модификации и изменения настоящего изобретения, не отступая от объема или сущности изобретения. Другие варианты осуществления изобретения станут очевидны для специалистов в данной области после изучения описания и осуществления раскрытого здесь изобретения. Предполагается, что описание и примеры являются только иллюстративными, а фактический объем и сущность изобретения определяются в нижеследующей формуле изобретения.

Список литературы

AMIDON G.L. LENNERNAS H. SHAH V.P. CRISON J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug продукт dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res. 12:414-420 (1995)

BARACOS V.E. Animal models of amino acids metabolism: a focus on the intestine. J. Nutria. 134:1656S-1659S (2004)

BROSNAN JT. BROSNAN ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. J Nutr. 2006 Jan;136(1 Suppl):207S-11S.

CYNOBER LA. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics. regulation. and metabolic significance. Nutrition. 2002 Sep;18(9):761-6.

DIOGUARDI F.S. Clinical use of amino acids as dietary supplement: pros and cons. J. Cohexia Sarcopenia Muscle. 2:75-80 (2011)

EMA 2010. Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. London. 20 January 2010

GIOVANNINI M.. RIVA E.. SALVATICI E.. CEFALO G.. RADAELLI G. Randomized controlled trial of a protein substitute with prolonged release on the protein statatus of children with phenylketonuria. J. Am. Coll. Nutr. 33. 103-110 (2014)

GROPPER S.S. ACOSTA P.B. Effect of simultaneous ingestion of L- amino acids and whole protein on plasma аминокислота and urea nitrogen concentrations in humans. J. Parenteral Enteral Nutr. 15:48-53 (1991)

KEOHANE P. P. GRIMBLE G. K. BROWN B. SPILLER R. C. Influence of protein composition and hydrolysis method on intestinal absorption of protein in man. Gut. 26:907-913 (1985)

MONTGOMERY R. DRYER R. L. CONWAY T. W. SPECTOR A. A. Biochimica. Aspetti medico biologici. Translation by Berra B.. Ragnotti G. Tettamanti G.. Edi-Ermes. Milan. 1988

Chapter 1: Nutrizione. pp. 1-47

Chapter 2: Struttura delle proteine. pp. 49-121

Chapter 10: Metabolismo degli amminoacidi. pp. 584-639.

NEY D.M. BLANK R.D. HANSEN K.E. Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. Co-Clinical Nutrition. Com. 17:61-68 (2014)

NEY DM. Does the PKU diet contribute to impaired renal function? J Inherit Metab Dis. 2013 Sep;36(5):903-4.

PENA MJ. ROCHA JC AND BORGES N. Amino acids. Glucose Metabolism and Clinical Relevance for Phenylketonuria Management. Ann Nutr Disord & Ther -Volume 2 Issue 3-2015

VAN SPRONSEN FJ. DE GROOT MJ. HOEKSMAN M. REIJNGOUD DJ. VAN RIJN M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33(6):671-6.

VLIET D. VAN. DERKS T.G.J. RIJN M. VAN. DE GROOT M.J. MCDONALD A. et al. Single amino acid supplementation in aminoacidopatients: a systemic review. Orphanet J. Rare Dis. 9:1-14 (2014)

WAISBREN S. E. NOEL K. FAHRDACH K. CELLA C. FRAME D. DORENBAUM A. LEVY H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systemic literature review and meta-analysis. Mol. Genet. Metab. 92:63-70 (2007)

Branched Chain amino acids in Clinical Nutrition- Volume 1. Rajendram. R; Preedy. V.R.; Patel.V.B. (Eds) 2015. XXViii. 270 p.91 illus. in color. Hardcover

WHANG K.Y. AND EASTER R.A. Asian-Aus. J. Anim. Sci. 2000 Vol.13. No 6:811-816

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аминокислотная композиция для перорального введения с модифицированным высвобождением для лечения или сдерживания развития заболевания, которое требует строгого контроля потребления аминокислот, обычно вследствие нарушения метаболизма аминокислот, содержащая аминокислоты с модифицированным высвобождением, отличающаяся тем, что:

а) гидроксиметилпропилцеллюлозу или этилцеллюлозу или их комбинацию целиком смешивают с указанными аминокислотами; или

б) покрытие на указанных аминокислотах содержит этилцеллюлозу или комбинацию этилцеллюлозы и глицерилдибегената,

где композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает

ет не более 70% аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин тестирования на растворение, проводимого в приборе с лопастью, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1н. соляной кислоты с рН 1,2, при скорости лопасти 50 об/мин, где композиция содержит пять или более из нижеприведенных аминокислот в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением в следующих массовых долях:

Аминокислота	Массовые доли
L-Аланин	2,0-12,0
L-Аргинин	3,0-10,5
L-Аспарагиновая кислота	5,0-10,5
L-Цистин	1,5-4,0
L-Глутаминовая кислота	7,0-25,0
Глицин	3,5-15,0
L-Гистидин	2,0-6,5
L-Изолейцин	2,0-8,5
L-Лейцин	8,0-15,0
L-Лизин	4,5-10,5
L-Метионин	1,0-3,0
L-Фенилаланин	4,0-7,5
L-Пролин	3,5-15,0
L-Серин	2,0-8,5
L-Треонин	4,0-7,5
L-Триптофан	1,0-4,0
L-Тирозин	2,5-14,0
L-Валин	2,5-10,0
Таурин	0,05-1,0

2. Композиция по п.1, содержащая десять или более из перечисленных аминокислот в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением в следующих массовых долях:

Аминокислота	Массовые доли
L-Аланин	2,0-7,0
L-Аргинин	3,0-8,2
L-Аспарагиновая кислота	5,0-10,5
L-Цистин	1,5-4,0
L-Глутаминовая кислота	10,0-22,0
Глицин	4,0-8,0
L-Гистидин	2,5-5,0
L-Изолейцин	4,0-7,0
L-Лейцин	8,0-14,0
L-Лизин	4,9-9,0
L-Метионин	1,0-3,0
L-Фенилаланин	4,5-7,0
L-Пролин	4,0-10,0
L-Серин	3,0-7,0
L-Треонин	4,0-6,5
L-Триптофан	1,5-3,0
L-Тирозин	6,5-12,0
L-Валин	4,0-8,0
L-Карнитин	0,05-0,2
Таурин	0,1-0,7

3. Композиция по п.1 или 2, содержащая пятнадцать или более из перечисленных аминокислот в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением в указанных массовых долях.

4. Композиция по пп.1, 2 или 3, содержащая перечисленные эссенциальные аминокислоты, аминокислоты с разветвленной цепью и большие нейтральные аминокислоты в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением в указанных массовых долях.

5. Композиция по п.1, содержащая пять или более из нижеследующих аминокислот в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением в указанных массовых долях:

Аминокислота	Массовые доли
L-Аланин	2,0-7,0
L-Аргинин	3,0-8,0
L-Аспарагиновая кислота	5,0-10,5
L-Цистин	1,0-3,0
L-Глутаминовая кислота	11,0-22,0
Глицин	4,0-6,0
L-Гистидин	2,0-3,5
L-Изолейцин	4,5-6,5
L-Лейцин	8,0-13,0
L-Лизин	4,9-8,0
L-Метионин	1,0-3,0
L-Пролин	5,0-8,2
L-Серин	3,0-7,0
L-Треонин	4,0-6,0
L-Триптофан	1,5-3,0
L-Тирозин	6,5-12,0
L-Валин	4,0-8,0
L-Карнитин	0,05-0,2
Таурин	0,2-0,5

6. Композиция по п.5, не содержащая L-фенилаланин.

7. Композиция по п.1, содержащая пять или более из нижеследующих аминокислот в качестве аминокислот с модифицированным высвобождением в указанных массовых долях:

Аминокислота	Массовые доли
L-Аланин	3,5-5,0
L-Аргинин	7,0-8,0
L-Аспарагиновая кислота	6,0-8,0
L-Цистин	2,5-3,5
L-Глутаминовая кислота	8,0-12,0
Глицин	6,0-8,0
L-Гистидин	4,0-5,0
L-Изолейцин	6,0-8,0
L-Лейцин	10,0-12,0
L-Лизин	7,5-9,5
L-Метионин	1,5-2,5
L-Пролин	7,5-9,0
L-Серин	4,5-6,0
L-Треонин	5,0-6,5
L-Триптофан	1,5-3,0
L-Валин	6,5-8,0
L-Карнитин	0,0-0,2
Таурин	0,05-0,5

8. Композиция по п.7, не содержащая L-тирозин и L-фенилаланин.

9. Композиция по любому из предшествующих пунктов в виде таблетки, пилюли, мягкой или твердой желатиновой капсулы, порошка, гранулята, микросфер, таблетки для рассасывания, саше, содержа-

щей упакованный порошок, гранул или микросфер, эликсира, суспензии, эмульсии, жевательной таблетки или сиропа.

10. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция дополнительно содержит один или несколько других ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из витаминов, минералов и углеводов.

11. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция дополнительно содержит один или несколько других ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из холина, инозита, витамина А, витамина D, витамина Е, витамина К, витамина С, тиамина, рибофлавина, ниацина, витамина В6, фолата, витамина В12, биотина, пантотеновой кислоты, калия, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, селена, хрома, молибдена, йода, натрия, серы, фосфора, докозагексаеновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, арахидоновой кислоты и лютеина, а также их солей, хелатов и сложных эфиров.

12. Композиция по п.1, содержащая:

а) покрытие на указанных аминокислотах, содержащее этилцеллюлозу или комбинацию этилцеллюлозы и глицерилдигибената;

б) связующее, выбранное из альгината натрия или соли альгиновой кислоты, причем композиция, содержащая 2 г аминокислот с модифицированным высвобождением, высвобождает не более 60% аминокислот с модифицированным высвобождением в течение 30 мин при тестировании на растворение, проводимое в лопастном аппарате, <711> USP 39 NF 34, при 37°C, в объеме 450 или 500 мл, в присутствии 0,1н. соляной кислоты с рН 1,2, при скорости лопасти 50 об/мин.

13. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где аминокислоты с модифицированным высвобождением представляют собой грануляты, имеющие покрытие из одного или нескольких вспомогательных веществ, модифицирующих высвобождение, количество которых составляет от 5 до 25 мас.% по отношению к массе аминокислот, причем каждый из гранулятов содержит совокупность аминокислот с модифицированным высвобождением.

14. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая одно или несколько вспомогательных веществ, модифицирующих высвобождение, выбранных из этилцеллюлозы и комбинации этилцеллюлозы и глицерилдигибената.

15. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая наполнитель, выбранный из лактозы, сахарозы, декстрозы, сорбита, фруктозы и порошка целлюлозы.

16. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая дезинтегрирующее средство, выбранное из микрокристаллической целлюлозы, крахмалов, кросповидона, крахмалгликолята натрия и кроскармеллозы натрия.

17. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая средство, способствующее скольжению, или смазывающее средство, выбранное из талька, кукурузного крахмала, диоксида кремния, лаурилсульфата натрия, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата натрия, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия, гидрированного хлопкового масла, талька, восков, цетилового спирта, глицерилстеарата, глицерилпальмитата, глицерилдигибената, гидрированных растительных масел и стеарилового спирта.

18. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая связующее средство, выбранное из альгината натрия или соли альгиновой кислоты.

19. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая средство, маскирующее вкус, выбранное из гидроксипропиловых эфиров целлюлозы (НРС); низкозамещенных гидроксипропиловых эфиров (L-НРС); гидроксипропилметиловых эфиров целлюлозы (НРМС); метилцеллюлозных полимеров; этилцеллюлоз (ЕС) и их смесей; поливинилового спирта (ПВС); гидроксиэтилцеллюлоз; карбоксиметилцеллюлоз и солей карбоксиметилцеллюлоз (СМС); сополимеров поливинилового спирта и полиэтиленгликоля; моноглицеридов, триглицеридов, полиэтиленгликолей, модифицированного пищевого крахмала, акриловых полимеров и смесей акриловых полимеров с эфирами целлюлозы; фталат ацетата целлюлозы; циклодекстринов, а также их смесей.

20. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая ароматизатор, такой как сироп акации, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварский крем, ягоды, черная смородина, ирис, цитрат кальция, камфара, карамель, вишня, вишневым крем, шоколад, корица, жвачка, цитрусовые, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сладкая вата, какао, кола, холодная вишня, холодный цитрус, цикламат, декстроза, эвкалипт, эвгенол, фруктоза, фруктовый пунш, имбирь, глицеринат, сироп солодки (лакрицы), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, моноаммония глицерризинат, мальтол, маннит, клен, зефир, ментол, мятный крем, смешанные ягоды, неогесперидин DC, неотам, апельсин, груша, персик, перечная мята, крем перечной мяты, малина, корневое пиво, ром, сахарин, сафрол, сорбит, мята курчавая, крем мяты курчавой, клубника, клубничный крем, стевия, сукралоза, сахароза, сахарин натрия, сахарин, аспартам, неотам, ацесульфам калия, маннит, талин, ксилит, сукралоза, сорбит, швейцарский крем, тагатаза, мандарин, тауматин, Тутти-фрутти, ваниль, грецкий орех, арбуз, дикая вишня, винтергрин, ксилит или любое их сочетание.

21. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где L-тирозин, когда он входит в состав композиции, не имеет покрытия, обеспечивающего модифицированное высвобождение.

22. Композиция по любому из пп.1-13 и 21, где аминокислоты с модифицированным высвобождением дополнительно содержат одно или несколько вспомогательных веществ, модифицирующих высвобождение, выбранных из группы, состоящей из этилцеллюлозы, глицерилдигбенгата, ацетата целлюлозы, сополимеров винилацетата/винилхлорида, сополимеров акрилата/метакрилата, полиэтиленоксида, гидроксипропилметилцеллюлозы, каррагинана, альгиновой кислоты и ее солей, гидроксипропилцеллюлозы, камеди карайи, аравийской камеди, трагакантовой камеди, камеди бобов рожкового дерева, гуаровой камеди, карбоксиметилцеллюлозы натрия, метилцеллюлозы, пчелиного воска, карнаубского воска, цетилового спирта, гидрированных растительных масел, стеарилового спирта, сополимеров акриловой кислоты, альгината натрия, каррагенана, альгиновой кислоты, пектина, карбоксиметилцеллюлозы натрия или их сочетаний.

23. Композиция по любому из пп.1-13, 21 и 22, дополнительно содержащая связующее средство, выбранное из поливинилпирролидона, крахмала, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, раствора сахарозы, раствора декстрозы, гуаровой смолы, ксантановой камеди, акации, трагаканта, камеди бобов рожкового дерева и альгината натрия или соли альгиновой кислоты.

24. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция представляет собой порошок или гранулят.

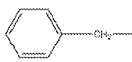
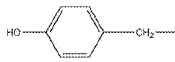
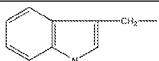
25. Композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая грануляты с размером частиц от 0,1 до 1,5 мм.

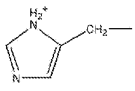

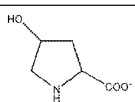
26. Способ получения композиции по любому из предшествующих пунктов, включающий в себя:

- получение первой смеси, содержащей совокупность аминокислот;
- приведение смеси в контакт со смачивающим средством и связующим средством с получением влажной смеси;
- пропускание влажной смеси через сито с получением однородного влажного гранулята;
- сушку однородного влажного гранулята с получением сухого гранулята; и
- нанесение покрытия на однородный сухой гранулят с получением композиции с модифицированным высвобождением.

27. Способ по п.26, дополнительно содержащий стадию е) пропускание сухого гранулята через сито с получением однородного сухого гранулята.

Классификация аминокислот, присутствующих в белках

общая структура аминокислот			
			$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
Название	Обозначение	R-	pK _a значение
Алифатические аминокислоты			-COO ⁻ -NH ₃ ⁺ Другие s
Глицин	Gly	H-----	2.34 9.60 -
Аланин	Ala	CH ₃ —	2.35 9.69 -
Валин	Val	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2.32 9.62 -
Лейцин	Leu	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2.36 9.60 -
Изолейцин	Ile	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2.36 9.68 -
Серин	Ser	HO—CH ₂ —	2.21 9.15 -
Треонин	Thr	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2.09 9.10 -
Ароматические аминокислоты			
Фенилаланин	Phe		1.83 9.13 -
Тирозин	Tyr		2.20 9.11 10.07
Триптофан	Trp		2.38 9.38 -

Кислые аминокислоты						
Аспарагиновая кислота	Asp	$\text{---CH}_2\text{---COO}^-$	2.01	9.93	3.80	
Аспарагин	Asn	$\text{---CH}_2\text{---C(=O)NH}_2$	2.02	8.80	-	
Глутаминовая кислота	Glu	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---COO}^-$	2.13	9.76	4.31	
Глутамин	Gln	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C(=O)NH}_2$	2.17	9.13		
Основные аминокислоты						
Лизин	Lys	$\text{H}_2\text{C---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ NH_3^+	2.18	8.95	10.53	
Аргинин	Arg	$\text{H}_3\text{N}^+\text{---C(=NH)---NH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	2.17	9.04	12.48	
Гистидин	His		1.82	9.17	6.0	
Серосодержащие аминокислоты						
Цистеин	Cys	$\text{HS---CH}_2\text{---}$	1.91	10.36	8.24	
Метионин	Met	$\text{H}_3\text{C---S---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	2.28	9.21		
Иминокислоты						
Пролин	Pro		1.95	10.64		
Другие аминокислоты						
Гидроксилизин		$\text{H}_3\text{C---C(OH)---CH}_2\text{---}$ NH_3^+	2.13	8.62	9.67	
Цистин		$\text{H}_2\text{C---S---S---CH}_2$	1.04	8.02		
			2.1	8.71		
Гидроксипролин			1.92	9.73		

Фиг. 1

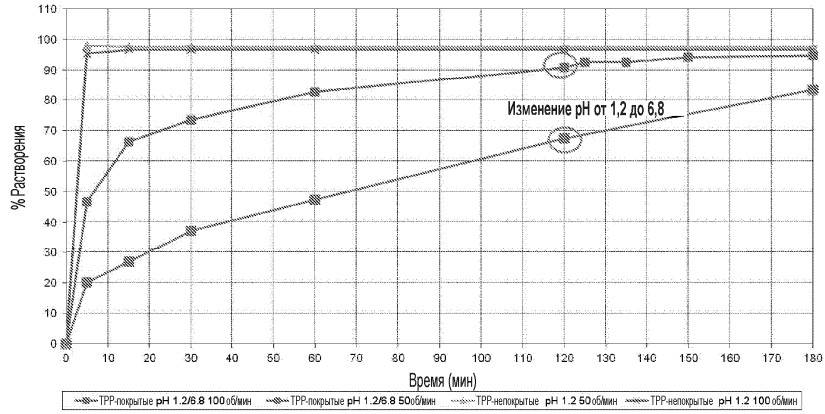
Аминокислоты, эссенциальные для людей

Аминокислоты	}	Аминокислоты, эссенциальные только для младенцев
Аргинин		
Гистидин		
Изолейцин	}	Аминокислоты, эссенциальные для взрослых
Лейцин		
Треонин		
Лизин		
Метионин		
Фенилаланин		
Триптофан		
Валин		

Фиг. 2

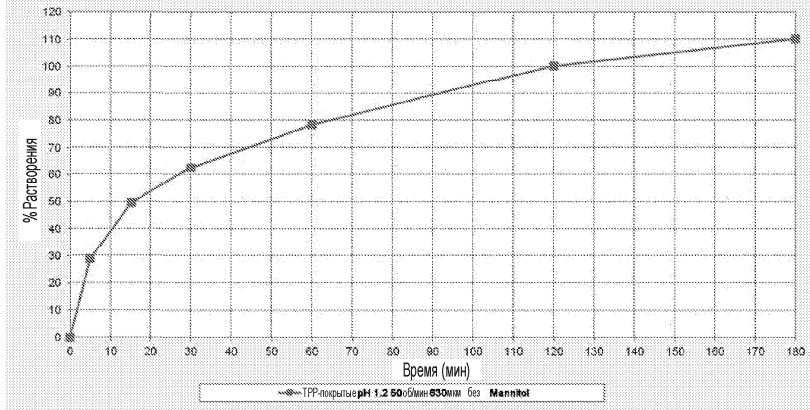
038018

Тестирование на растворение РКУ
ТРР-покрытые по сравнению с непокрытыми, 50 и 100 об/мин
pH1.2 / pH6.8



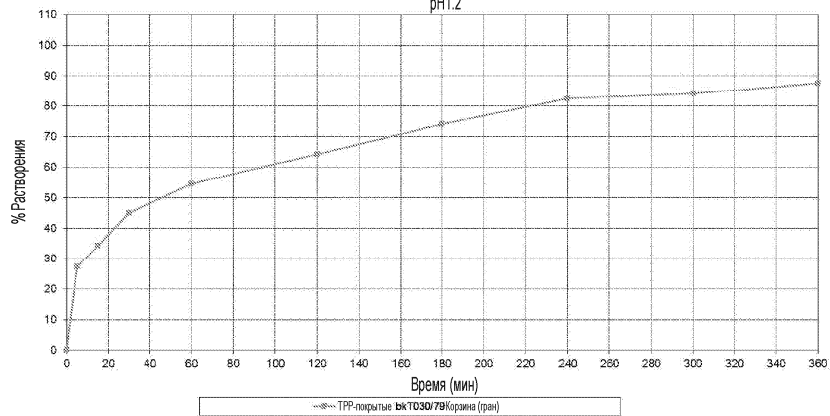
Фиг. 3

Тестирование на растворение РКУ
ТРР-покрытые, в отсутствие маннита, 630 мкм
pH1.2

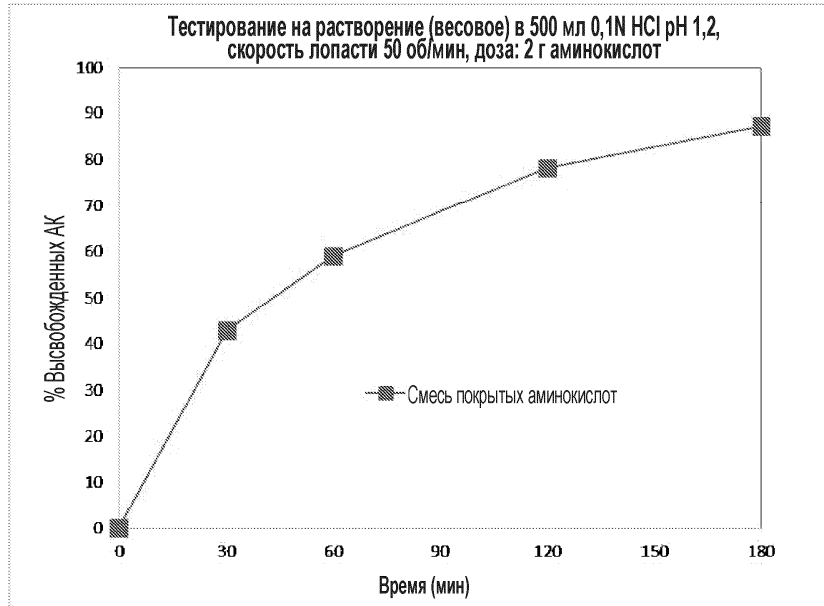


Фиг. 4

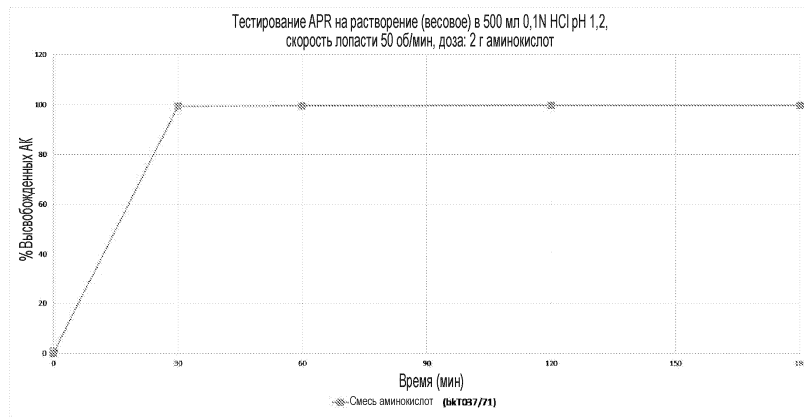
Тестирование на растворение РКУ
вкТ030/79
50 об/мин
pH1.2



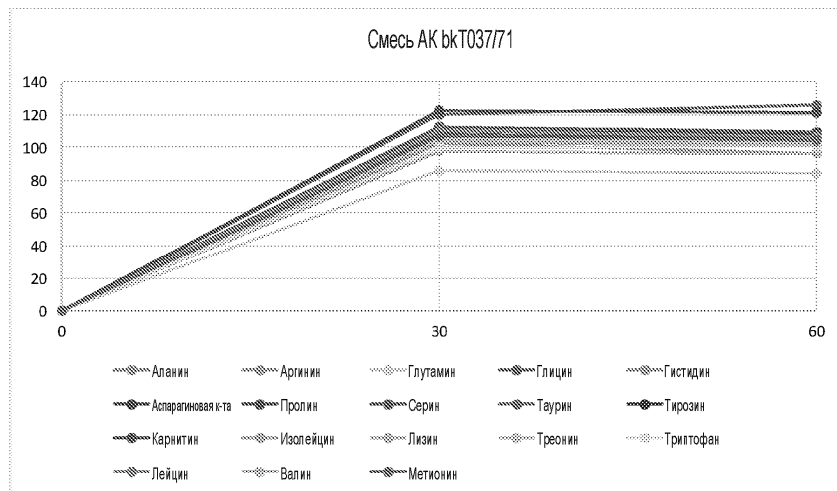
Фиг. 5



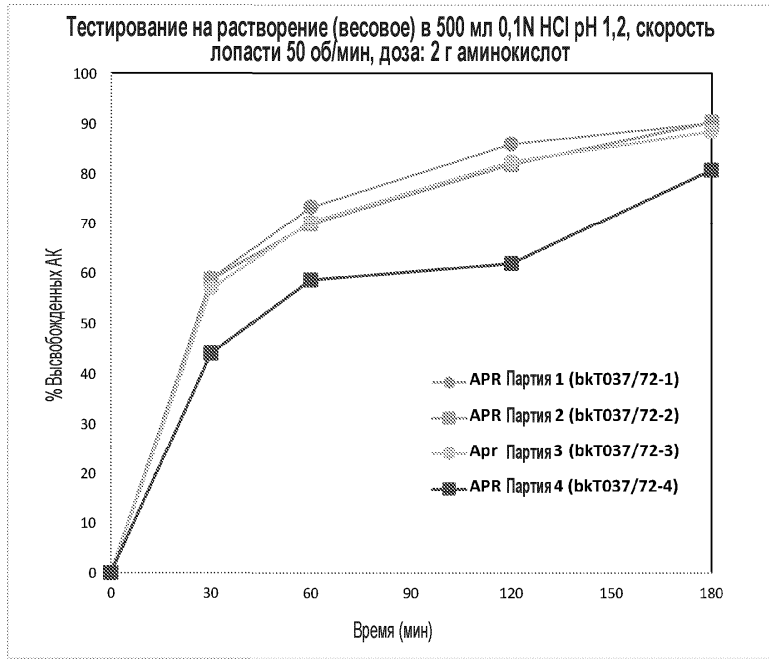
Фиг. 6



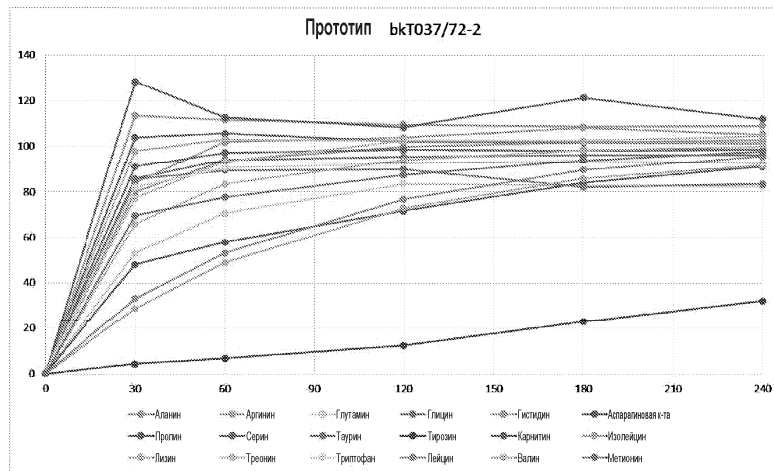
Фиг. 7



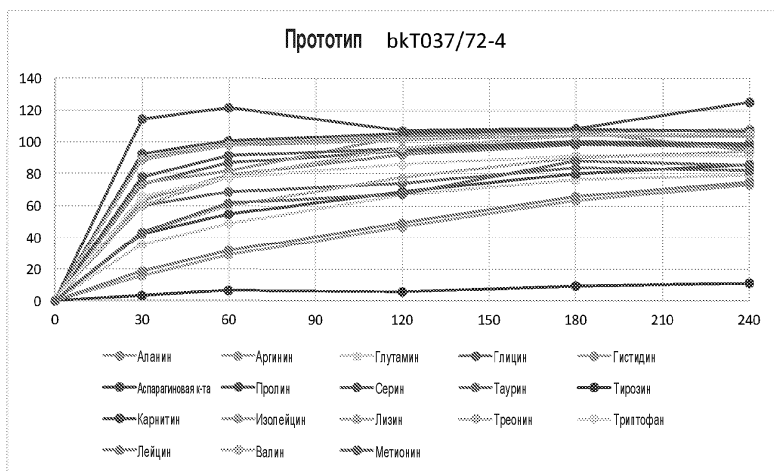
Фиг. 8



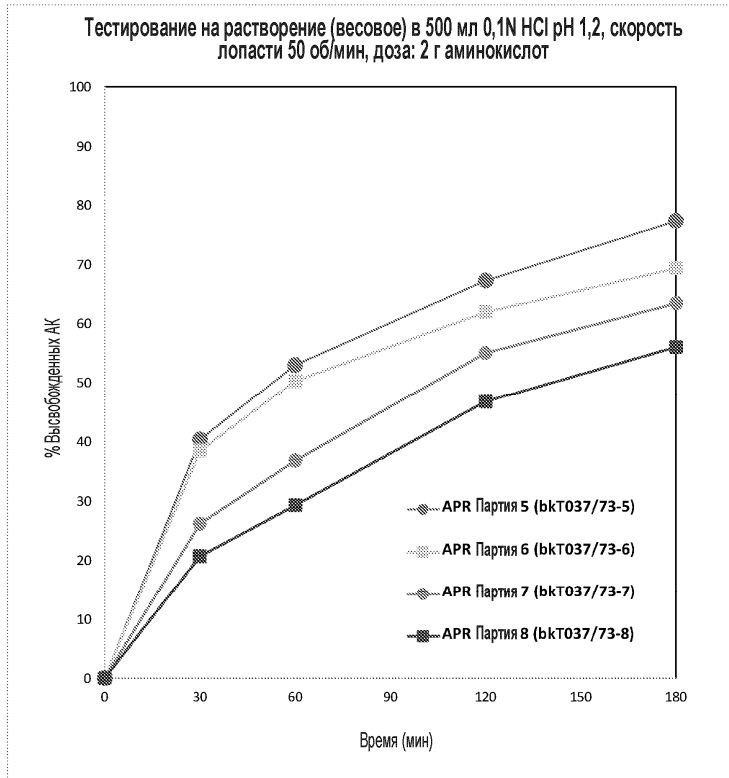
Фиг. 9



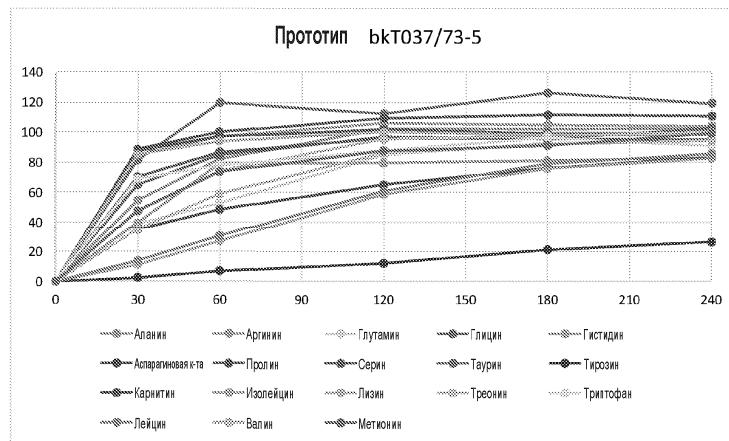
Фиг. 10



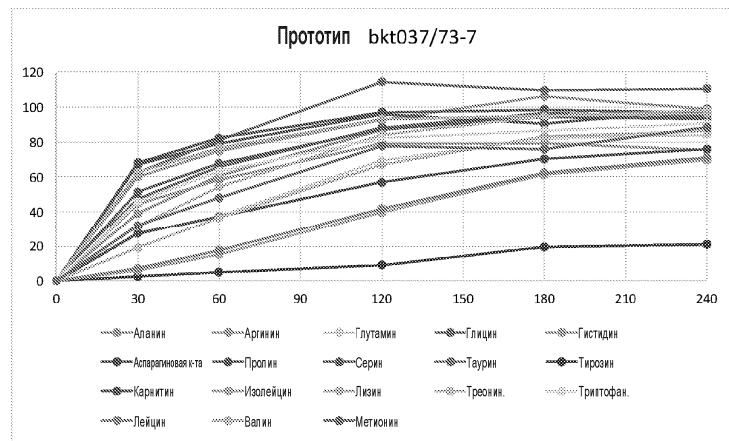
Фиг. 11



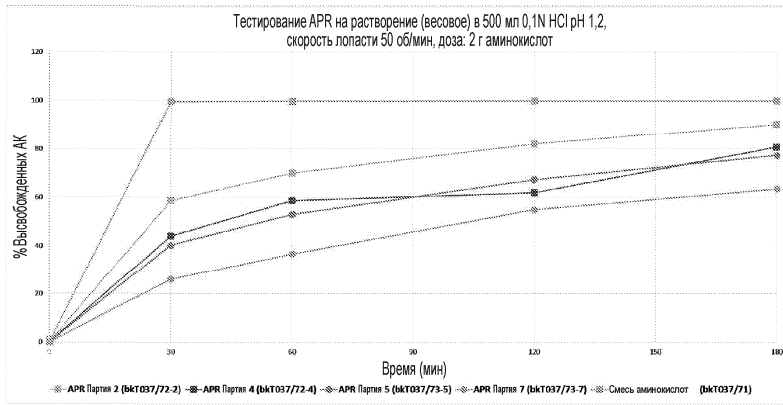
Фиг. 12



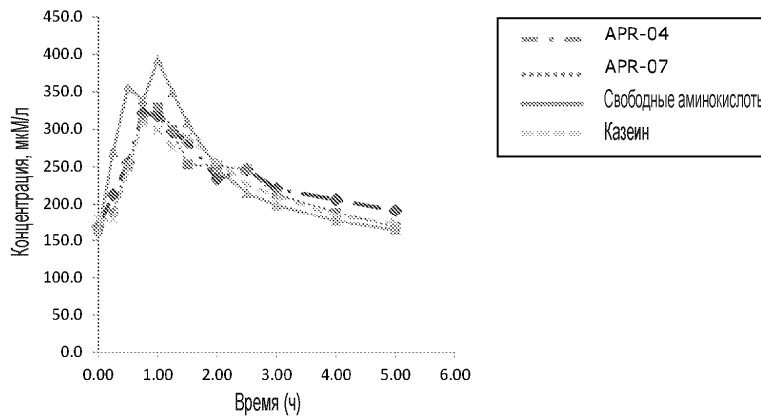
Фиг. 13



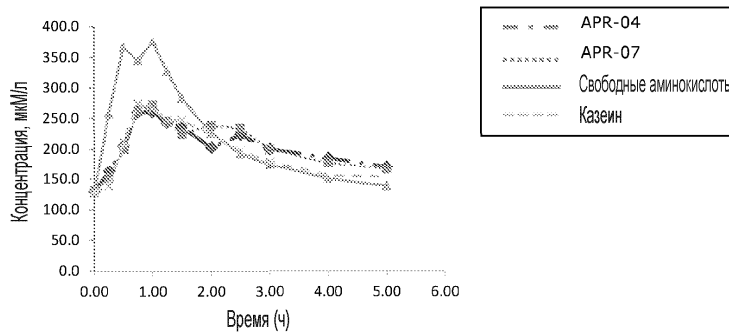
Фиг. 14



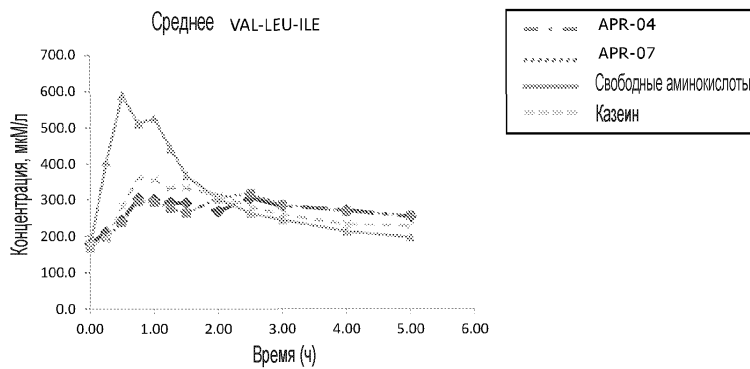
Фиг. 15



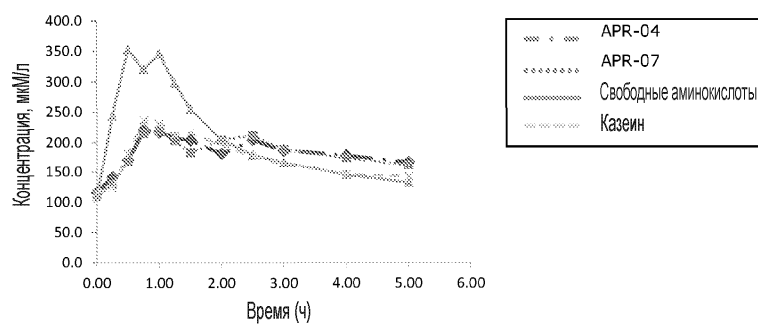
Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19

