

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040171

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.27

(21) Номер заявки
201891651

(22) Дата подачи заявки
2018.08.16

(51) Int. Cl. A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ И
СОПУТСТВУЮЩИХ ЕМУ НАРУШЕНИЙ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 201721029447

(32) 2017.08.19

(33) IN

(43) 2019.02.28

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

(56) US-A1-20040157932
WO-A1-2004091598
US-A1-20070243211
JP-A-2008222701
KR-A-20130099572
EA-A1-200100297
WO-A1-2015177805

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

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

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения ожирения и сопутствующих ему нарушений, содержащей комбинацию 42,55% по весу олеоилэтанамида (ОЕА), 2,13% по весу валина и 31,91% по весу пантетина. Изобретение также относится к способу получения данной фармацевтической композиции. Композиция по изобретению обеспечивает контроль ожирения путем поддержания веса тела.

040171 B1

040171 B1

040171 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции/составу для применения в профилактике алиментарного ожирения. Более конкретно, изобретение относится к композиции/составу, содержащему синергетическую комбинацию олеоилэтананоламида (ОЕА) и других натуральных ингредиентов, для лечения ожирения и сопутствующих ему нарушений, связанных с жировым обменом, таких как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Оно также может быть полезно при борьбе с ожирением путем поддержания веса тела. Изобретением также обеспечены различные составы и способы их получения.

Уровень техники

Ожирение стало одной из наиболее существенных проблем в сфере общественного здравоохранения, с которыми в настоящее время сталкивается мир. Ожирение является серьезной проблемой со здоровьем, включающей многочисленные факторы. Опыт показывает, что ожирение также включает контроль за регуляцией аппетита и энергетическим обменом веществ. В Соединенных Штатах заболеваемость ожирением повысилась на 32% среди взрослых людей и на 40% среди детей за последние два десятилетия. Ожирение предполагает не только наличие лишнего веса. Оно представляет собой нарушение обмена веществ, вызванное скоплением излишних пищевых калорий в висцеральном жире и высвобождение высоких концентраций свободных жирных кислот в различные органы. Как определено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), индекс массы тела (ИМТ) выше 25 классифицируется как лишний вес, а ИМТ выше 30 - как ожирение. Согласно общим статистическим данным, популяций индивидов с лишним весом и ожирением составляет приблизительно свыше 4,5 миллиарда, 27% которых страдают от ожирения.

Увеличивающаяся заболеваемость ожирением является международной проблемой, поскольку она увеличивает риск различных нарушений обмена веществ и заболеваний, таких как инсулинорезистентность, диабет 2-го типа, гиперлипидемия, коронарная болезнь сердца, стеатоз, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, хронические заболевания нижних дыхательных путей, хронический гепатит и цирроз печени, гипертонические болезни, почечная недостаточность, а также НАСГ, НАЖБП и некоторые типы рака. Ожирение не только увеличивает смертность и вызывает серьезные медицинские осложнения, но также влияет на повседневную жизнь.

Заболеваемость НАЖБП увеличилась параллельно с возникновением центрального ожирения и на данный момент является наиболее распространенной жировой болезнью печени в развитых странах. НАЖБП определяется как наличие стеатоза печени с или без воспаления и фиброза, при отсутствии предшествующих данных о приеме алкоголя. НАЖБП подразделяется на НАЖП и НАСГ. При НАЖП стеатоз печени присутствует без признаков существенного воспаления, тогда как при НАСГ стеатоз печени связан с воспалением печени, которое может быть гистологически неотличимо от алкогольного стеатогепатита.

Гистологический спектр НАЖБП включает наличие стеатоза как такового, ожиревшей печени и воспаления. НАСГ является более серьезным хроническим заболеванием печени, характеризующимся излишним скоплением жира в печени, которое включает хроническое воспаление, приводящее к прогрессирующему фиброзу (рубцеванию), который может привести к циррозу, гепатоклеточной карциноме (ГКК), последующей печеночной недостаточности и летальному исходу (Brunt et al., Am. J. Gastroenterol. 94:2467-2474, 1999; Brunt, Semin. Liver Dis. 21:3-16, 2001; Takahashi Y et al., World J Gastroenterol, 18:2300-2308, 2012).

НАЖБП в целом распознают, как связанную с метаболическим синдромом, таким как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия, гипертензия и ожирение. Как правило, это наблюдается у людей, которые имеют лишний вес или страдают ожирением. НАЖБП оказывает влияние на 30% населения мира и приблизительно 80% людей с ожирением. НАЖБП более часто встречается у женщин и более частой причиной является ожирение. Недавние исследования также показали, что лишний вес и ожирение четко и прогрессивно были связаны с увеличенным возникновением НАЖБП.

НАСГ является прогрессирующей, острой формой НАЖБП. За последний период в 10 лет у пациентов с НАСГ в количестве до 20% был выявлен цирроз печени, а приблизительно у 10% случился летальный исход, вызванный заболеванием печени. НАСГ прогрессирует до цирроза приблизительно у 15-20% страдающих индивидов и на данный момент является одним из ведущих показателей для трансплантации печени в Соединенных Штатах. В настоящее время подтвержденного лечения НАСГ не существует.

Несмотря на непрерывное увеличение случаев ожирения, связанных с хроническими заболеваниями печени, такими как НАЖБП и НАСГ, во всех развитых странах, в настоящее время обществу доступны ограниченные фармакологические лекарственные средства для лечения ожирения или сопутствующих ему заболеваний эффективным и безопасным образом.

Уменьшение всасывания питательных веществ, снижение аппетита и увеличение термогенеза рассматриваются в качестве возможных фармакологических способов лечения ожирения. Все они обладают своими существенными недостатками. Уменьшение всасывания питательных веществ (в том числе, например, нарушенная абсорбция жира) может вызвать желудочно-кишечный дискомфорт. Как правило,

ожидается, что снижение аппетита включает действия на структуры головного мозга, тем самым приводя к проблемам нацеливания головного мозга и загрязнению других тканей. Увеличение термогенеза также может иметь серьезные побочные эффекты.

Лечение ожирения.

Для эффективного лечения ожирения текущие методы лечения, как правило, включают диету и программы физических тренировок, слежение за образом жизни, фармакотерапию и хирургическое вмешательство. Решения с лечением, как правило, выполняют исходя из тяжести ожирения, серьезности сопутствующих медицинских состояний, категории риска субъекта и ожиданиям субъекта.

Заметные улучшения в части сердечно-сосудистого риска и появления диабета наблюдались вместе с потерей 5-10% от общего веса, придерживаясь клинических рекомендаций по лечению ожирения, которыми рекомендуется целевое пороговое значение, составляющее снижение веса тела на 10% относительно базовых значений. К сожалению, доступные медикаментозные терапии для способствования потере веса не обеспечивают должной пользы большинству субъектов с ожирением ввиду побочных эффектов, противопоказаний или отсутствия положительной реакции (National Heart, Lung and Blood Institute, Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report, NIH Publication No. 98-4083, September 1998).

Лечение ожирения лекарственными препаратами (средствами).

Текущие варианты лечения гиперлипидемии типа IIb, которая наблюдается у большинства людей с ожирением, ограничены. Хотя статины являются очень эффективными при снижении LDL-C, они в целом не являются очень эффективными при снижении уровней триглицерида. Некоторые статины при высоких уровнях дозы, например, 80 мг аторвастатина, существенно понижают уровни триглицерида. Однако лечение с высокими дозами статинов может вызвать боль в мышцах (миалгию) и зачастую не переносится пациентами хорошо. Кроме того, лечение с высокими дозами статинов несет с собой повышенный риск серьезной токсичности мышц, такой как рабдомиолиз. Другое лечение, которое, как правило, включает введение комбинации холестеринснижающего агента, такого как статин, и триглицеридснижающего агента, такого как фибрат, ниацин или рыбий жир. Однако широко используемые триглицеридснижающие агенты могут не подойти или не могут быть хорошо перенесены, например, фибраты связаны с миалгией и повышенным риском токсичности мышц, рыбий жир должен приниматься ежедневно несколько раз, а ниацин вызывает приливы жара, особенно при введении в комбинации со статинами.

Наиболее распространенными отпускаемыми без рецепта лекарственными средствами для лечения ожирения являются фенилпропаноламин и эфедрин, а наиболее распространенным лекарственным средством, отпускаемым по рецепту, является фенфлурамин. Эти лекарственные средства были исключены с рынка из соображений безопасности. Лекарственные средства, одобренные для продолжительного лечения ожирения, подразделяются на две категории.

1. Амфетамины и сибутрамин, которые действуют на гипоталамус для управления стимуляцией аппетита в ЦНС. (Препараты для подавления аппетита через ЦНС).

2. Орлистат, представляющий собой ингибитор липазы, который блокирует абсорбцию жира в желудочно-кишечном тракте и снижает поглощение энергии (Gut Lipase Inhibitors [Cooke et al 2006 Nat Rev Drug Discov 5:919-31].).

Распространенные побочные эффекты, связанные с этими лекарственными препаратами, включают тахикардию, гипертензию, энкопрез и/или отказ сердечных клапанов, что придает разработке лекарственных препаратов от ожирения первостепенное значение.

Несмотря на то, что препараты для подавления аппетита и ингибиторы липазы в кишке функционируют через очень разные механизмы, они имеют общую одинаковую цель, заключающуюся в снижении веса тела на фоне снижения количества калорий, которые попадают в общее кровообращение. К сожалению, эти не прямые способы лечения приводят лишь к малой потере исходного веса (приблизительно 5% по сравнению с плацебо), которая, как правило, не сохраняется. По прошествии одного или двух лет лечения большинство пациентов вновь набирают свой изначальный вес или превышают его. Кроме того, большинство одобренных терапевтических средств против ожирения имеют нежелательные и, зачастую, опасные побочные эффекты, которые могут усложнить лечение и вмешиваться в качество жизни пациента.

Например, орлистат, сибутрамин и лираглутид, т.е. компоненты, использовавшиеся до текущего момента для лечения метаболического синдрома или ожирения, вызывают ряд серьезных побочных эффектов. В частности, Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) произвело обзор безопасности и эффективности сибутрамина и пришло к выводу, что преимущества сибутрамина не перевешивают его риски, а также что все регистрационные удостоверения на лекарственные средства, содержащие сибутрамин, временно должны прекратить свое действие на территории всей Европы (см. "Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine - Outcome of a procedure under Article 107 of Directive 2001/83/EC", EMA/808179/2009). Кроме того, основные побочные эффекты орлистата включают стеаторею, энкопрез и ингибирование абсорбции жирорастворимых витаминов, тем самым вынуждая принимающего орлистат пациента:

(i) избегать пищевых продуктов с высоким содержанием жира и (ii) отдельно принимать диетические добавки, содержащие жирорастворимые витамины и другие жирорастворимые питательные вещества.

Лечение ожирения посредством хирургического вмешательства.

Бариатрическую хирургию можно считать вмешательством, направленным на потерю веса, для субъектов, чей ИМТ составляет 40 кг/м^2 или превышает это значение. Субъекты с ИМТ, составляющим 35 кг/м^2 , и со связанным серьезным медицинским состоянием, также являются потенциальными субъектами для данного варианта лечения. К сожалению, результатом бариатрических хирургических процедур зачастую являются послеоперационные осложнения, в том числе кровоизлияния, эмболия или тромбоз, осложнения ран, глубокие нагноения, осложнения дыхания и желудочно-кишечные блокады; в течение послеоперационного периода иногда требуется повторная операция для устранения этих осложнений. Значительные и серьезные побочные исходы, связанные с бариатрической хирургией, распространены, наблюдаются приблизительно в 4 процентах выполняемых процедур (в том числе летальный исход у 0,3-2% субъектов, которым делали лапароскопическое бандажирование или шунтирование соответственно).

Образ жизни.

Наиболее важными рекомендациями, которые даются людям с данным заболеванием, являются аэробные физические упражнения, регулирование диеты и пищевого поведения, а также снижение их веса (при ожирении или лишнем весе). Поскольку эффективность смены образа жизни не была подтверждена, требуются терапевтические стратегии. Однако сильнодействующие и безопасные терапевтические стратегии по борьбе с этими заболеваниями являются несовершенными. В настоящее время для решения данной пандемической проблемы не существует эффективных фармацевтических лечений. Несмотря на то, что хирургические процедуры могут снизить вес на 50-90%, это ограничено риском хирургического вмешательства и сопутствующих побочных эффектов. Таким образом, по-прежнему существует необходимость в разработке альтернативных и/или улучшенных терапевтических стратегий для лечения ожирения и сопутствующих ему нарушений.

Медикаментозное лечение НАЖБП.

Лечение симптомов НАЖБП/НАСГ включает гиполипидемические средства, инсулин-сенситизирующие (средства) и снижение воспаления посредством антиоксидантных средств (таких как витамин Е, селений и бетаин), антиапоптозных средств и анти-цитокиновых средств, при этом оно также может включать снижение общего уровня холестерина, потерю веса, контроль любого сопутствующего диабета, снижение или устранение потребления алкоголя, лечение высокого кровяного давления и регулярные физические упражнения. (Американская коллегия гастроэнтерологов; WebMD).

Наиболее важными рекомендациями, предоставляемыми людям с этим заболеванием, является снижение их веса (при ожирении или лишнем весе), соблюдение сбалансированной и здоровой диеты, увеличение физической активности, воздержание от алкоголя и избегание необязательных лекарственных средств. Другой экспериментальный подход для лечения НАЖБП/НАСГ заключается в использовании более новых антидиабетических лекарственных средств, даже для людей без диабета. Основной целью клинического лечения НАЖБП/НАСГ является снижение риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и диабета II типа. Риски возникновения этих заболеваний в высокой степени снижаются путем снижения уровней триглицерида в крови, в том числе, ЛПНП, холестерина, снижение кровяного давления и снижение уровней глюкозы в крови.

Текущие лечения нацелены на инсулинорезистентность (например, метморфин, тиазолидиндионы) или высвобождение инсулина из бета-клеток (например, сульфонилмочевины, эксенатид). Однако эти лечения имеют различные недостатки, в том числе побочные эффекты, ограниченную эффективность и нежелательные продолжительные эффекты. Однако в настоящее время не существует одобренных способов лечения НАСГ/НАЖБП как таковых.

НАЖБП может продолжаться и вызвать цирроз или рак печени, поэтому такое раннее и эффективное лечение важно. В противном случае единственным вариантом лечения для пациентов с прогрессирующим циррозом печени является трансплантация печени. Однако данная процедура может быть проведена у малого количества пациентов ввиду наличия хирургических противопоказаний и дефицитности органа.

Несмотря на то, что присутствовали продолжительные продвижения, остается острая необходимость в более безопасных, эффективных и улучшенных терапиях для лечения ожирения и сопутствующих ему заболеваний, таких как НАСГ/НАЖБП. Таким образом, желательными является(ются) соедине(н)е(я) естественного происхождения, являюще(с)я(ся) активным(и) при пероральном введении, которое(ые) уменьшит ожирение и сопутствующие ему заболевания.

Необходимость в естественных активных ингредиентах.

ОЕА представляет собой эндогенный агонист альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, (PPAR- α) и он является результатом комбинации олеиновой кислоты и этаноламина. ОЕА представляет собой медиатор липида естественного происхождения, который ингибирует потребление пищи и набор веса тела, и следовательно являлся молекулой, недавно представлявшей научный интерес при поиске терапевтических стратегий для лечения ожирения у людей. ОЕА представляет собой метабо-

лит жирной кислоты, который продуцируется кишечкой для сигнализирования головному мозгу ощущения сытости, тем самым регулируя аппетит и здоровый телесный жир. ОЕА способствует регуляции метаболизма липидов, способствует контролю голода путем направления сообщений, подавляющих аппетит, головному мозгу, при этом также было продемонстрировано, что он способствует понижению уровней как триглицерида, так и холестерина, в крови.

Р-аминоизобутановая кислота (ВАИВА) представляет собой небелковую р-аминокислоту, катаболит тимина, который дополнительно расщепляется на пропионил-КоА, метилмалонил-КоА и сукцинил-КоА внутри митохондрии, особенно в печени. ВАИВА также может быть выработана катаболизмом аминокислоты с разветвленной цепью валин. ВАИВА уменьшает процент телесного жира за счет увеличенного окисления жирных кислот (ОЖК) и уменьшенного первичного липогенеза печени у мышей. ВАИВА усиливает коричневое окрашивание белой жировой ткани и ОЖК в печени за счет α -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR α), и может вносить вклад в защиту от нарушений обмена веществ, индуцированную физическими упражнениями. У людей концентрации ВАИВА увеличиваются при выполнении физических упражнений и обратно связаны с метаболическими факторами риска. Таким образом, ВАИВА может вносить вклад в защиту от нарушений обмена веществ, индуцированную физическими упражнениями.

Антиоксиданты также играют важную роль в лечении ожирения. Увеличение лептина приводит к увеличению молекул адгезии; адипоциты привлекают моноциты, которые затем трансформируются в макрофаги. Макрофаги способны продуцировать большие количества оксидантов, таких как пероксинитриты. Связанное с ожирением увеличение оксидативного стресса исследовали различными методами измерения реактивных веществ тиобарбитуровой кислоты (РВТБК), образования малондиальдегида (ОМД), окисленных ЛПНП, окисленного альбумина с мочой, пероксида, оцененного анализами реактивного кислорода, и образования карбонила белков в эритроцитах. Обзор литературы показывает, что в большинстве исследований ожирение и диабет 2-го типа связаны с увеличением оксидативного стресса. Таким образом, оксидативный стресс также связан с потерей веса, а не с диетой как таковой. Учитывая то, что ожирение и диабет 2-го типа связаны с увеличением оксидативного стресса, существует необходимость в антиоксиданте для контроля за избыточными выработанными свободными радикалами или токсинами.

Ингибиторы α -глюкозидазы могут быть использованы в качестве нового класса антидиабетического лекарственного средства. Путем конкурирующего ингибирования активности глюкозидазы, эти ингибиторы способствуют предотвращению быстрого распада сахаров и, тем самым, контролируют уровень сахара в крови. В 1980-ые годы ингибиторы α -глюкозидазы стали новым классом антидиабетического лекарственного средства. Ингибиторы α -глюкозидазы замедляют процесс усвоения и абсорбции углеводов путем конкурирующего блокирования активности глюкозидазы. Все они содержат сахарные компоненты и их синтез включает громоздкие многоступенчатые процедуры. Более того, ингибиторы α -глюкозидазы, синтезированные химически в клинических условиях, были связаны с серьезными желудочно-кишечными побочными эффектами. Таким образом, существует необходимость в поиске альтернатив, которые могут отобразить активность ингибирования α -глюкозидазы без побочных реакций.

1-дезоксиноджиримицин (ДНЖ) является аналогом глюкозы с второстепенной аминогруппой вместо атома кислорода в пиранозном кольце глюкозы. ДНЖ мощно ингибирует α -глюкозидазу в тонкой кишке путем связывания с активным центром α -глюкозидазы. ДНЖ также был найден в листьях и плодах *M. alba*, предполагая, что широко известный эффект листьев шелковицы может быть присущ ДНЖ, который ингибирует постпрандиальную гипергликемию путем ингибирования α -глюкозидазы в тонкой кишке. Использование обогащенного ДНЖ экстракта листьев шелковицы несколько снижает уровень триглицеридов после длительного приема (12 недель), хотя уменьшение не было статистически значимым. Несколько исследований продемонстрировали, что фитохимические вещества из естественных ресурсов обеспечивают новые возможности для лечения диабета. Экстракты листьев шелковицы использовались в Китае и других странах Азии для лечения диабета исходя из отчетов по антидиабетическим эффектам на подопытных животных.

Лекарственные средства на основе каннабиоидов обладают терапевтическим потенциалом для лечения боли. Увеличение уровней эндоканнабиноидов с ингибиторами гидролазы амидов жирных кислот (ФААН) имеет анальгезирующее действие. Гидролаза амидов жирных кислот (ФААН) представляет собой связанную с мембраной гидролазу серина, которая принадлежит мотиву семейства амидаз гидролаз. Фермент ФААН расщепляет амиды жирных кислот, такие как анандамид (N-арахидоноилэтаноламин), N-олеоилэтаноламид (N-OEA), N-пальмитоилэтаноламид (N-PEA) и олеамид. ФААН принадлежит широкому и другому классу ферментов, называемых мотивом семейства амидаз (AS). Ингибиторы ФААН представляют собой класс молекул, которые деактивируют ферменты гидролазы амидов жирных кислот путем предотвращения гидролиза анандамида, олеоилэтаноламида и пальмитоилэтаноламида, тем самым увеличивая их эндогенные уровни. Известными химически синтезированными ингибиторами ФААН являются BIA 10-2474, URB524, URB-597, URB694, URB937 и т.д. Эти ингибиторы раскрыты в опубликованной статье Colombano et al. под названием "O-(Triazolyl) methyl carbamates as a novel and potent class of

fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors" и в статье, опубликованной Otrubova et al. Под названием "The discovery and development of inhibitors of fatty acid amide hydrolase (FAAH)".

Связанный уровень техники

WO02080860 относится к способу снижения приема пищи у млекопитающих за счет использования ОЕА.

WO200434968 относится к способу снижения потребления пищи у млекопитающих путем введения агониста PPAR α и химически синтезированного агониста рецептора CB-1.

В WO2004045307 описаны пищевые продукты и добавки, содержащие ОЕА для индуцирования сытости и снижения веса.

WO2004078113 относится к способу профилактики или лечения ожирения и связанных с ожирением осложнений путем введения ингибитора Cox-2 в комбинации с одним или более снижающих вес агентов, выбранных из группы, состоящей из ОЕА.

В WO200546580 описано применение ОЕА для снижения телесного веса, модуляции липидного обмена в теле и снижения приема пищи.

В WO2007006319 раскрыто применение подавляющего аппетит или индуцирующего сытость агента, такого как ОЕА, для производства фармацевтической композиции для профилактики или терапевтического лечения заболеваний или нарушений, связанных с ослабленной регуляцией аппетита у млекопитающих.

WO2009142713 относится к способу снижения абсорбции липидов животным, включающему введение животному одного или более алканоламидов жирных кислот, таких как ОЕА, в количестве, эффективном для снижения абсорбции липидов животным.

В WO201290225 раскрыта фармацевтическая композиция фиксированной дозы, содержащая сокристаллы метморфина или его фармацевтически приемлемые соли, а также ОЕА с другими антидиабетическими агентами.

В WO2012154711 раскрыта композиция, содержащая ОЕА в терапевтически эффективном количестве для ускорения роста мышечной массы тела.

CN102579414 относится к применению ОЕА в качестве подавляющего аппетит средства.

В WO201437546 раскрыта жидкотекучая эмульсия, содержащая олеилэтаноламид, масло, воду и эмульгатор, а также свободнотекущий порошок, содержащий олеилэтаноламид.

В WO2016185468 раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество смеси по меньшей мере одного опиоида или его соли и по меньшей мере одного N-ацилэтаноламина или его соли, причем молярное соотношение между опиоидом или его солью и N-ацилэтаноламином или его солью составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:100.

В WO201725588 описана наночастица, содержащая по меньшей мере одно из биологически совместимого липида и липофильного терапевтического средства, такого как олеилэтаноламид, смазывающего и/или диагностического агента, причем наночастица имеет поверхность, содержащую водорастворимый полимер.

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

В частности, существует множество проблем с лечением ожирения и сопутствующего ему нарушения, связанного с жировым обменом, такого как НАЖБП, НАСГ, такие как в раскрытых выше документах уровня техники. Кроме того, как описано выше, доступные в настоящее время лечения ожирения и сопутствующих ему нарушений не обладают эффективностью и усложнены ввиду частоты рецидивов и широкого диапазона побочных эффектов, таких как эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистый риск. Авторами изобретения в настоящей заявке была выявлена крайняя необходимость в обеспечении эффективного и безопасного лечения пациентов с ожирением. Таким образом, авторами изобретения была разработана фармацевтическая композиция/состав, содержащая синергетическую комбинацию ОЕА с другими активными ингредиентами, которые контролируют алиментарное ожирение, а также лечат другие нарушения обмена веществ, связанные с жировым обменом, такие как НАСГ, НАЖБП, с приемлемым профилем безопасности.

Также существует необходимость в эффективной композиции/составе для лечения лишнего веса, а также для поддержания потери веса.

Следовательно также существует острая необходимость в разработке способов лечения для задержки развития, предотвращения образования или инвертации состояния жировой печени. Доступные в на-

стоящее время лечения НАЖБП и НАСГ достаточно ограничены и возникает необходимость в безопасном и эффективном лечении пациентов, страдающих от НАЖБП и НАСГ.

Несмотря на попытки, предпринятые в уровне техники, лечение ожирения и сопутствующих нарушений остается затруднительным. Таким образом, было бы полезно обеспечить эффективное и безопасное лечение для предотвращения связанных с ожирением осложнений.

Раскрытие сущности изобретения

Настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию для лечения ожирения и сопутствующих ему нарушений, содержащую комбинацию:

42,55% по весу олеоилэтаноламида (ОЕА),

2,13% по весу валина и

31,91% по весу пантетина.

В предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы, ингибитор гидролазы амидов жирных кислот (ФААН) или натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы естественного происхождения или их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления, натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы в фармацевтической композиции представляет собой 1-дезоксиноджиримицин.

Количество натурального ингибитора альфа-глюкозидазы может находиться в диапазоне от 0,5 до 1,5% по весу композиции.

Далее, натуральный ингибитор ФААН в фармацевтической композиции может быть выбран из кверцетина, мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, куркумина, биоханина А, генистеина и даидзеина.

Предпочтительно количество натурального ингибитора ФААН в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 0,5 до 25% по весу композиции.

Дополнительно, фармацевтическая композиция по изобретению содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны из разбавителя, связующего, смазывающего вещества, глиданта и растворителя.

Количество указанного разбавителя может находиться в диапазоне от 1 до 30% по весу композиции, количество связующего может находиться в диапазоне от 0,5 до 1,5% по весу композиции, количество смазывающего вещества может находиться в диапазоне от 0,5 до 5% по весу композиции, количество глиданта может находиться в диапазоне от 1,0 до 25% по весу композиции, или растворитель может быть взят в достаточном количестве.

Фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может быть выполнена в форме таблетки, капсулы, пакета-саше, пилюли, жесткой капсулы, заполненной жидкостью или твердым веществом, мягкой капсулы, порошка, гранулы, суспензии, раствора или состава с модифицированным высвобождением.

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ приготовления фармацевтической композиции по изобретению. Способ включает:

- (a) отдельное взвешивание ОЕА, валина и пантетина в отдельных емкостях,
- (b) просеивание предварительно взвешенных ОЕА, валина и пантетина по отдельности,
- (c) смешивание содержимого на этапе b,
- (d) получение раствора связующего в отдельной емкости и добавление его к этапу c для получения пасты, и просеивание пасты для получения гранул,
- (e) сушку полученных гранул до снижения уровня сухости (УС) до менее чем 1,5% об/об,
- (f) просеивание высушенных гранул через подходящее сито и (g) просеивание предварительно взвешенного(ых) смазывающего(их) вещества(веществ) или глиданта(ов) отдельно через подходящее сито и добавление к этапу f.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - исследование сравнения увеличения процента веса тела в различных группах животных и эффекта от введения исследуемой композиции/состава.

Фиг. 2 - исследование сравнения снижения процента уровня триглицеридов в сыворотке в различных группах животных и эффекта от введения исследуемой композиции/состава.

Фиг. 3 - исследование сравнения снижения процента общего уровня холестерина в сыворотке в различных группах животных и эффекта от введения исследуемой композиции/состава.

Фиг. 4 - исследование сравнения снижения процента уровня ЛПНП в сыворотке в различных группах животных и эффекта от введения исследуемой композиции/состава.

Фиг. 5 - исследование сравнения снижения процента уровня триглицеридов в печени в различных группах животных и эффекта от введения исследуемой композиции/состава.

Фиг. 6 - исследование сравнения снижения процента общего уровня холестерина в печени в различных группах животных и эффекта от введения исследуемой композиции/состава.

Подробное описание изобретения

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

Настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию/состав, содержащий синергетическую комбинацию ОЕА с другими натуральными активными ингредиентами, который эффективно снижает вес тела. Кроме того, фармацевтическая композиция/состав улучшает функции печени путем существенного снижения уровня триглицерида и холестерина в печени, а также снижает стеатоз вне зависимости от этиологии патологии. Кроме того, он может быть введен для профилактики НАЖБП и НАСГ у субъекта, страдающего от метаболического синдрома и/или ожирения, и/или диабета.

Авторами изобретения были проведены исчерпывающие научные исследования вместе с доклиническими исследованиями и ими было выявлено, что комбинация ОЕА с другими натуральными ингредиентами по настоящему изобретению является чрезвычайно эффективной при лечении ожирения и сопутствующего ему нарушения, связанного с жировым обменом, такого как НАЖБП и НАСГ, путем существенного снижения уровней триглицерида и холестерина в сыворотке и печени.

В рамках объема настоящего изобретения было выявлено, что синергетическая комбинация ОЕА с другими натуральными активными ингредиентами обладает неожиданными и особенно преимущественными свойствами. Это делает их особенно пригодными для лечения и/или профилактики (в том числе предотвращения, замедления, задержки и/или реверсии прогрессирования или снижение частоты возникновения или задержки исхода) НАЖБП, в том числе стеатоза печени, НАСГ и/или фиброза печени, и/или нарушений, связанных с ними, а также для предотвращения цирроза печени (необратимого продолжающегося рубцевания печени) и/или гепатоклеточной карциномы.

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции/состава, содержащего синергетическую комбинацию ОЕА с другими натуральными активными ингредиентами, который эффективно снижает вес тела.

В варианте реализации настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию/состав, содержащий синергетическую комбинацию ОЕА с другими натуральными активными ингредиентами, для применения при лечении и/или профилактике ожирения и сопутствующего ему нарушения, связанного с жировым обменом, такого как НАСГ, НАЖБП.

Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию/состав, содержащий синергетическую комбинацию ОЕА с другими натуральными активными ингредиентами, для снижения уровней триглицеридов и холестерина в сыворотке и печени.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию/состав, содержащий синергетическую комбинацию ОЕА с другими натуральными активными ингредиентами для лечения, задержки, замедления прогрессирования и/или профилактики жировых болезней печени, являющихся результатом ожирения, в том числе, но без ограничения, алкогольной простой жировой печени, алкогольного стеатогепатита (АСГ), алкогольного фиброза печени, алкогольного цирроза, НАЖБП, неалкогольной простой жировой печени, НАСГ, неалкогольного фиброза печени и неалкогольного цирроза.

Композиция/состав по настоящему изобретению может также снижать вес тела и менять жировой обмен.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение композиции/состава, содержащего синергетическую комбинацию ОЕА с натуральными активными ингредиентами. Натуральные активные ингредиенты могут быть выбраны из натуральной ВАИВА, натурального ингибитора ФААН, натурального ингибитора альфа-глюкозидазы, натурального антиоксиданта или их комбинаций.

В аспекте настоящее изобретение предусматривает композицию/состав для лечения ожирения и сопутствующего ему нарушения, связанного с жировым обменом, причем указанная композиция/состав содержит синергетическую комбинацию:

- (a) олеилэтаноламида (ОЕА);
- (b) натуральной β -аминоизобутановой кислоты (ВАИВА);
- (c) натурального антиоксиданта; и

- (d) необязательно, одного или более других натуральных активных ингредиентов, выбранных из:
- (i) натурального ингибитора гидролазы амидов жирных кислот (ФААН),
- (ii) натурального ингибитора альфа-глюкозидазы.

Следовательно основной целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции/состава, содержащего синергетическую комбинацию ОЕА с натуральной ВАИВА и/или натуральным антиоксидантом. В одном аспекте композиция/состав необязательно может содержать натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы и/или ингибитор ФААН естественного происхождения.

Из уровня техники известно, что ОЕА играет важную определяющую роль в липидном обмене и может усиливать окисление жирных кислот в первичных культивируемых клетках скелетных мышц, клетках печени и кардиомиоцитах. Исследование на животных подтвердило, что ОЕА регулирует обмен жирными кислотами путем активации PPAR- α . Ожирение и резистентность к инсулину зачастую сопровождаются нарушениями липидного обмена, которые становятся основной причиной НАЖБП. ОЕА, эндогенный агонист PPAR- α , обладает полезным эффектом в отношении НАЖБП, индуцированной диетой с высоким содержанием жиров, у крыс посредством промотирования β -окисления жирных кислот и заново ингибирования липогенеза. В уровне техники ОЕА рассматривался в качестве улучшенного регулятора для лечения ожирения, атеросклероза и других метаболических нарушений. Однако эффекты композиции/состава по настоящему изобретению, содержащего синергетическую комбинацию ОЕА с другими натуральными ингредиентами, для улучшения лечения алиментарного ожирения и заболеваний жирной печени, являющихся результатом ожирения, не были зафиксированы. Данная синергетическая комбинация по настоящему изобретению играет основополагающую роль для лечения ожирения, которое зачастую сопровождается нарушениями липидного обмена и становится основной причиной НАЖБП. Комбинация ОЕА с другими натуральными активными ингредиентами способна обеспечить безопасную фармацевтическую композицию/состав с усиленными или синергетическими эффектами по сравнению с ОЕА, взятым отдельно, при лечении алиментарного ожирения и заболеваний жирной печени, являющихся результатом ожирения.

Композиция/состав по настоящему изобретению, содержащий ОЕА, натуральную ВАИВА, натуральный антиоксидант вместе с другими натуральными ингредиентами, такими как ингибитор альфа-глюкозидазы, помогают в лечении людей с ожирением/лишним весом, страдающих от диабета.

Побочные эффекты от применения синтетических ингредиентов (таких как химически синтезированный ингибитор ФААН) в фармацевтических композициях широко известны. Композиция/состав по настоящему изобретению содержит натуральные ингибиторы ФААН, которые ингибируют расщепление ОЕА и увеличивают уровень ОЕА в организме без каких-либо побочных эффектов.

В предпочтительном аспекте соотношение ОЕА: натуральная ВАИВА: натуральный антиоксидант находится в диапазоне 15-55: 2-61: 23-41. Еще в одном предпочтительном аспекте соотношение ОЕА: натуральная ВАИВА: натуральный антиоксидант составляет 55: 2: 41.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит ОЕА, причем количество ОЕА в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 10 до 70% по весу композиции/состава. В варианте реализации количество ОЕА находится в диапазоне от 20 до 70% по весу. Еще в одном другом варианте реализации количество ОЕА находится в диапазоне от 30 до 70% по весу. Еще в одном другом варианте реализации количество ОЕА находится в диапазоне от 40 до 70% по весу. Еще в одном другом варианте реализации количество ОЕА находится в диапазоне от 50 до 70% по весу. Еще в одном другом варианте реализации количество ОЕА находится в диапазоне от 60 до 70% по весу.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит ОЕА, причем количество ОЕА в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 100 до 1000 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит натуральную ВАИВА, выбранную из аминокислот, таких как валин, изолейцин или тому подобное. Количество натуральной ВАИВА в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 2 до 60% по весу композиции/состава. В варианте реализации количество натуральной ВАИВА находится в диапазоне от 5 до 60% по весу. Еще в одном другом варианте реализации количество натуральной ВАИВА находится в диапазоне от 10 до 60% по весу. Еще в одном другом варианте реализации количество натуральной ВАИВА находится в диапазоне от 20 до 60% по весу. Еще в одном другом варианте реализации количество натуральной ВАИВА находится в диапазоне от 30 до 60% по весу. Еще в одном другом варианте реализации количество натуральной ВАИВА находится в диапазоне от 40 до 60% по весу. Еще в одном другом варианте реализации количество натуральной ВАИВА находится в диапазоне от 50 до 60% по весу.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит натуральную ВАИВА, выбранную из валина, изолейцина или тому подобного, причем количество натуральной ВАИВА в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 10 мг до 3000 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит натуральный антиоксидант, выбранный из витамина Е, глутатиона, селена, пантетина, фукоксантина или тому подобного. Количество натурального антиоксиданта в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 20 до 35% по весу композиции/состава. В варианте реализации количество натурального антиоксиданта находится в диапазоне от 25 до 35% по весу. В другом варианте реализации количество натурального антиоксиданта находится в диапазоне от 30 до 35% по весу.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит натуральный антиоксидант, выбранный из селена, глутатиона, витамина Е, пантетина, фукоксантина или тому подобного, причем количество натурального антиоксиданта в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 0,1 до 500 мг на стандартную дозу.

Еще в одном другом аспекте фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит синергетическую комбинацию ОЕА, валина, пантетина и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению необязательно содержит другие ингредиенты, выбранные из натурального ингибитора альфа-глюкозидазы или ингибитора FAAH естественного происхождения, или их комбинацию.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению дополнительно содержит натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы, такой как 1-дезоксиноджиримицин, который получен из листьев шелковицы. Количество натурального ингибитора альфа-глюкозидазы в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,5 до 1,5% по весу композиции/состава.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы, такой как 1-дезоксиноджиримицин, причем количество натурального ингибитора альфа-глюкозидазы в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 1 до 40 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит натуральные ингибиторы FAAH, выбранные из кверцетина, мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, куркумина, биоханина А, генистеина, даидзеина или тому подобного. Количество натурального ингибитора FAAH в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,5 до 25% по весу композиции/состава.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению содержит натуральный ингибитор FAAH, выбранный из кверцетина, мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, куркумина, биоханина А, генистеина, даидзеина или тому подобного, причем количество натурального ингибитора FAAH в фармацевтической композиции/составе находится в диапазоне от 1 мг до 100 мг на стандартную дозу.

Фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению может быть выполнена в виде таблеток, капсул, гранул, порошка, пакетов-саше, суспензии, раствора, составов с модифицированным высвобождением, составов для местного применения и т.д. Составы по настоящему изобретению содержат подходящие вспомогательные вещества, такие как разбавители, разрыхлители, связующие, солубилизирующие средства, смазывающие средства, глиданты, растворители и т.д.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению может быть выполнена для перорального введения. Для перорального введения твердая фармацевтическая композиция может быть в форме, но без ограничения, таблеток, капсул, пилюль, жестких капсул, заполненных жидкостями или твердыми веществами, мягких капсул, порошков или гранул, пакетов-саше и т.д. Композиции могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Предпочтительные вспомогательные вещества выбраны из разбавителя, разрыхлителя, связующего, глиданта и т.д.

Разбавители выбирают из микрокристаллической целлюлозы, лактозы (безводной/моногидратной/высушенных распылением), крахмала, целлюлозного порошка, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, альгината аммония, карбоната кальция, лактата кальция, двухосновного фосфата кальция (безводного/двухосновного дигидрата/трехосновного), силиката кальция, сульфата кальция, ацетата целлюлозы, прессованного сахара, кондитерского сахара, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, декстратов, декстрина, декстрозы, эритритола, этилцеллюлозы, фруктозы, фумаровой кислоты, пальмитостеарата глицерилла, изомальта, каолина, лактитола, карбоната магния, оксида магния, мальтодекстрина, мальтозы, маннитола, среднецепочечных триглицеридов, полидекстрозы, полиметакрилатов, симетикона, альгината натрия, хлорида натрия, сорбитола, стерилизуемого маиса, сахарозы, сахарных сфер, сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, талька, трагаканта, трегалозы, ксилитола или тому подобного. Количество разбавителя в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 1 до 30% по весу композиции/состава.

Связующее выбирают из гипромеллозы, крахмала, арабийской камеди, агара, альгиновой кислоты, карбоната кальция, лактата кальция, карбомеров, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, каррагенана, ацетатфталата целлюлозы, рожкового дерева, хитозана, коповидона, кукурузного крахмала, прежелатинизи-

рованного крахмала, хлопкового масла, декстратов, декстрина, декстрозы, этилцеллюлозы, желатина, бегената глицерина, гуаровой камеди, гидрогенизированного растительного масла типа I, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, инулина, лактозы, жидкой глюкозы, гипромеллозы с низкой степенью замещения, алюмосиликата магния, мальтодекстрина, мальтозы, метилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, пектина, полоксамера, поликарбофила, полидекстрозы, полиэтилен оксида, полиметакрилатов, повидона, альгината натрия, стеариновой кислоты, сахарозы, масла подсолнечника, трикаприлина, полиэтиленгликольсукцината витамина E, зеина или тому подобного. Количество связующего в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,5 до 1,5% по весу композиции/состава.

Смазывающее вещество выбирают из стеарата магния, стеарата цинка, стеарата кальция, моностеарата глицерина, бегената глицерина, пальмитостеарата глицерина, гидрогенизированного касторового масла, гидрогенизированного растительного масла типа I, легкого минерального масла, лаурилсульфата магния, среднецепочечных триглицеридов, минерального масла, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, полоксамера, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, хлорида натрия, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, талька, бензоата калия или тому подобного. Количество смазывающего вещества в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 0,5 до 5% по весу композиции/состава.

Глидант выбирают из коллоидного диоксида кремния, талька, трехосновного фосфата кальция, порошкообразной целлюлозы, гидрофобного коллоидного диоксида кремния, оксида магния, силиката магния, трисиликата магния, диоксида кремния или тому подобного. Количество глиданта в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению находится в диапазоне от 1 до 25% по весу композиции/состава.

Растворитель выбирают из воды, спирта, изопропилового спирта, пропиленгликоля, миндального масла, бензилового спирта, бензилбензоата, бутиленгликоля, диоксида кремния, касторового масла, кукурузного (маисового) масла, хлопкового масла, дибутилфталата, диэтилфталата, диметилового эфира, альбумина, диметилфталата, диметилсульфоксида, диметилацетамида, этилацетата, этиллактата, этилолеата, глицерина, гликофуrolа, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, легкого минерального масла, среднецепочечных триглицеридов, метил лактата, минерального масла, моноэтаноламина, октилдодеканола, оливкового масла, орехового масла, полиэтиленгликоля, касторового масла полиоксила 35, пропиленкарбоната, пирролидона, сафлорового масла, кунжутного масла, соевого масла, масла подсолнечника, триацетина, трикаприлина, триэтаноламина, триэтилцитрата, триолеина, растворимых в воде растворителей или тому подобного. Растворитель в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению используют в количестве от достаточного до 100% по весу композиции/состава.

Разработка фармацевтических композиций или составов, где один или более ингредиентов получены из натуральных источников, такие как ВАИВА, антиоксидант, ингибитор альфа-глюкозидазы и ингибитор FAAH, является проблематичной для разработчика. Такие проблемы связаны с обеспечением лекарственной формы подходящего размера, содержащей при этом эффективное количество активных ингредиентов. Проблемы также связаны с обеспечением стабильных составов, сохраняющих при этом желаемые фармакокинетические свойства. Согласно доступной для публичного доступа информации, комбинация ОЕА с натуральной ВАИВА и натуральным антиоксидантом, и/или натуральным ингибитором альфа-глюкозидазы, и/или натуральным ингибитором FAAH, до настоящего времени неизвестна. Настоящее изобретение предусматривает стабильную и терапевтически эффективную композицию/состав, содержащий ОЕА, натуральную ВАИВА, натуральный антиоксидант и, необязательно, содержащий натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы, натуральный ингибитор FAAH.

Некоторые предпочтительные композиции/составы по настоящему изобретению являются следующими:

Композиция/состав 1

№ п/п	Ингредиент	Количество (% по весу)
1.	ОЕА	10-70%
2.	Натуральная ВАИВА	2-60%
3.	Натуральный антиоксидант	20-35%

Композиция/состав 2

№ п/п	Ингредиент	Количество (% по весу)
1.	ОЕА	10-70%
2.	Натуральная ВАИВА	2-60%
3.	Натуральный антиоксидант	20-35%
4.	Натуральный ингибитор FAAH	0,5-25%

Композиция/состав 3

№ п/п	Ингредиент	Количество (% по весу)
1.	ОЕА	10-70%
2.	Натуральная БАІВА	2-60%
3.	Натуральный антиоксидант	20-35%
4.	Натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы	0,5-1,5%

Композиция/состав 4

№ п/п	Ингредиент	Количество (% по весу)
1.	ОЕА	10-70%
2.	Натуральная БАІВА	2-60%
3.	Натуральный антиоксидант	20-35%
4.	Натуральный ингибитор FAAH	0,5-25%
5.	Натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы	0,5-1,5%

Общий способ получения композиции/состава по настоящему изобретению.

- 1) Аккуратное взвешивание всех материалов в отдельных емкостях.
- 2) Просеивание предварительно взвешенных ОЕА, натурального антиоксиданта, натуральной БАІВА, разбавителя(ей) и глиданта(ов) через сито #40.
- 3) Смешивание содержимого с этапа 2 в высокоскоростном смесителе-грануляторе с мешалкой при низкой скорости.
- 4) Получение раствора связующего: Взвешивание связующего(их) средства(средств) и его(их) растворение в растворителе(ях) в отдельной емкости для получения чистого прозрачного раствора.
- 5) Добавление связывающего раствора к этапу 3 в ВСГ при низкой скорости мешалки.
- 6) Просеивание и сушка полученной гранулированной влажной массы в сушилке с псевдоожиженным слоем при 50+5°C до снижения уровня сухости (УС) смеси до менее, чем 1,5% об/об.
- 7) Просеивание высушенных гранул через сито #18 и сито #24.
- 8) Просеивание предварительно взвешенного смазывающего(их) вещества(веществ) или глиданта(ов) отдельно через сито #40 и смешивание с этапом 7.
- 9) Заполнение смесью оболочек капсул из ГПМЦ и отверждение.
- 10) Перенос заполненных капсул в дозатор для полирования и машину для визуальной проверки для удаления остатков порошка, прилипших к оболочкам капсул.

Примеры.

Следует понимать, что представленные ниже примеры приведены лишь для иллюстрации настоящего изобретения. Могут быть реализованы некоторые модификации используемых изделий и/или способов и они по-прежнему обеспечивают достижение целей изобретения. Предполагается, что такие модификации входят в объем заявленного изобретения. Для экспериментов ОЕА и натуральный антиоксидант были получены от Wuxi Cima Science Co., Ltd No.288 Shibawan Road Wuxi 214064 Jiangsu, China; Натуральная БАІВА была получена от Shantou Jiahe Biologic Technology Co., Ltd. Address: No.4 Lane 1 Xigang Road, Shantou, 515021, P.R. China; 1-дезоксинаджиримицин (ДНЖ), полученный из листьев шелковицы, был получен от Bio-gen Extracts Pvt. Ltd, No. 39/2, 3rd Floor, 8th Mile, T. Dasarahalli, Tumkur Road, Bengaluru- 560057, а натуральные ингибиторы FAAH были получены от Navpad Trade Impex, Office No.215, Sai Chamber, Near Bus Depot, Santacruz (East), Mumbai - 400055.

Пример 1.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеилэтаноламид (ОЕА)	44,44
2	L-валин	2,22
3	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	29,44
4	Коллоидный диоксид кремния	17,78
Раствор связующего		
5	ГПМЦ 5 СПз	0,56
6	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
7	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
8	Коллоидный диоксид кремния	2,78
9	Стеарат магния	2,78
Общее содержание		100,00

Пример 2.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеилэтаноламид	40,00
2	Изолейцин	45,00
3	Дикальций фосфат	8,50
4	Коллоидный диоксид кремния	4,00
Раствор связующего		
5	PVP-K 30	0,50
6	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
7	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
8	Коллоидный диоксид кремния	1,00
9	Тальк	1,00
Общее содержание		100,00

Пример 3.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеилэтаноламид	43,48
2	Фукоксантин	21,74
3	Изолейцин	10,87
4	Дикальций фосфат	9,24
5	Коллоидный диоксид кремния	8,70
Раствор связующего		
5	PVP-K 30	0,54
6	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
7	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
8	Коллоидный диоксид кремния	2,72
9	Стеарат магния	2,72
Общее содержание		100,00

Пример 4.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	50,00
2	L-валин	2,50
3	Даидзеин	12,50
4	Безводная лактоза	18,13
5	Коллоидный диоксид кремния	10,00
Раствор связующего		
6	Этилцеллюлоза	0,63
7	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
8	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
9	Стеарат цинка	3,13
10	Тальк	3,13
Общее содержание		100,00

Пример 5.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	57,14
2	L-валин	2,86
3	Генистеин	1,14
4	Маннитол	20,29
5	Коллоидный диоксид кремния	11,43
Раствор связующего		
6	Крахмал	1,43
7	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
8	Очищенная вода	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
9	Стеарат магния	2,86
10	Коллоидный диоксид кремния	2,86
Общее содержание		100,00

Пример 6.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	50,00
2	L-валин	2,50
3	Мерицетин	25,00
4	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	6,25
5	Коллоидный диоксид кремния	10,00
Раствор связующего		
6	ГПМЦ 5 СПэ	1,25
7	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
8	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
9	Тальк	2,50
10	Коллоидный диоксид кремния	2,50
Общее содержание		100,00

Пример 7.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	57,14
2	L-валин	2,86
3	Моногидрат лактозы	14,29
4	Коллоидный диоксид кремния	17,14
Раствор связующего		
5	PVP K-30	1,43
6	ДНЖ (экстракт листьев шелковицы)	1,14
7	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
8	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
9	Стеарат цинка	3,00
10	Тальк	3,00
Общее содержание		100,00

Пример 8.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	50,00
2	L-валин	2,50
3	Даидзеин	12,50
4	Моногидрат лактозы	12,50
5	Коллоидный диоксид кремния	15,00
Раствор связующего		
6	PVP K-30	1,25
7	ДНЖ (экстракт листьев шелковицы)	1,00
8	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
9	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
10	Стеарат цинка	2,63
11	Тальк	2,63
Общее содержание		100,00

Пример 9.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	50,00
2	L-валин	2,50
3	Мерицетин	25,00
4	Дикальций фосфат	7,75
5	Коллоидный диоксид кремния	10,00
Раствор связующего		
6	ГПМЦ 5 СПэ	1,25
7	ДНЖ (экстракт листьев шелковицы)	1,00
8	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
9	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
10	Стеарат магния	1,25
11	Коллоидный диоксид кремния	1,25
Общее содержание		100,00

Пример 10.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	40,00
2	Валин	2,00
3	Даидзеин	10,00
4	Пантетин (растворенный)	30,00
5	Дикальций фосфат	7,00
6	Коллоидный диоксид кремния	8,00
Раствор связующего		
7	ГПМЦ 5 сПэ	1,00
8	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
9	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
10	Стеарат магния	1,00
11	Коллоидный диоксид кремния	1,00
Общее содержание		100,00

Пример 11.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	44,44
2	L-валин	2,22
3	Генистеин	0,89
4	Пантетин (растворенный)	33,33
5	Дикальций фосфат	6,89
№ п/п Ингредиенты % по весу		
6	Коллоидный диоксид кремния	8,89
Раствор связующего		
7	PVP K-30	1,11
8	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
9	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
10	Стеарат магния	1,11
11	Коллоидный диоксид кремния	1,11
Общее содержание		100,00

Пример 12.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	44,44
2	L-валин	2,22
3	Пантетин (растворенный)	33,33
4	Дикальций фосфат	6,89
5	Коллоидный диоксид кремния	8,89
Раствор связующего		
6	ГПМЦ 5 сПз	1,11
7	ДНЖ (экстракт листьев шелковицы)	0,89
8	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
9	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
10	Стеарат магния	1,11
11	Коллоидный диоксид кремния	1,11
Общее содержание		100,00

Пример 13.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
№ п/п	Ингредиенты	% по весу
1	Олеоилэтаноламид	40,00
2	L-валин	2,00
3	Пантетин (растворенный)	30,00
4	Даидзеин	10,00
5	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	6,20
6	Коллоидный диоксид кремния	8,00
Раствор связующего		
7	PVP K-30	1,00
8	ДНЖ (экстракт листьев шелковицы)	0,80
9	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
10	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
11	Стеарат цинка	1,00
12	Тальк	1,00
Общее содержание		100,00

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	44,44
2	L-валин	2,22
3	Пантетин (растворенный)	33,33
4	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	6,00
5	Коллоидный диоксид кремния	8,89
Раствор связующего		
6	PVP K-30	1,11
7	ДНЖ (экстракт листьев шелковицы)	0,89
8	Генистеин	0,89
9	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве

Пример 14.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
10	Метилендихлорид	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
11	Стеарат цинка	1,11
12	Тальк	1,11
Общее содержание		100,00

Пример 15.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	42,55
2	Пантетин (растворенный)	31,91
3	L-валин	2,13
4	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	9,04
5	Коллоидный диоксид кремния	8,51
Раствор связующего		
6	Гипромеллоза 5 сПз	0,53
7	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
8	Дихлорметан	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
9	Коллоидный диоксид кремния	2,66
10	Стеарат магния	2,66
Общее содержание		100,00

Пример 16.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеоилэтаноламид	61,54
2	Пантетин (растворенный)	23,08
3	L-валин	7,69
4	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	1,85
5	Коллоидный диоксид кремния	3,08

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Раствор связующего		
10	Гипромеллоза 5 сПз	0,62
11	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
12	Дихлорметан	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
14	Коллоидный диоксид кремния	1,08
15	Стеарат магния	1,08
Общее содержание		100,00

Пример 17.

№ п/п	Ингредиенты	% по весу
Внутригранулярные ингредиенты		
1	Олеилэтаноламид	14,29
2	Пантетин (растворенный)	21,43
3	L-валин	57,14
4	Микрокристаллическая целлюлоза рН 101	1,57
5	Коллоидный диоксид кремния	3,57
Раствор связующего		
8	Гипромеллоза 5 сПз	0,57
9	Изопропиловый спирт	в достаточном количестве
10	Дихлорметан	в достаточном количестве
Внегранулярные ингредиенты		
14	Коллоидный диоксид кремния	0,71
15	Стеарат магния	0,71
Общее содержание		100,00

Пример 18. Исследование стабильности и исследование растворения составов по примеру 1.
Условие стабильности. Ускоренное исследование стабильности 40°C, 75% относительной влажности.

№ п/п	Исследования	Спецификация	Продолжительность исследования			
			Начало	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
1	Описание	Гранулированный порошок от белого до почти белого цвета заполнен в капсулы размером «0»	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	Средний вес капсул	$550 \pm 7,5\%$	551,5 мг	550,9 мг	552,5 мг	550,7 мг
3	Общее содержание	$450 \pm 7,5\%$	450,5 мг	452,8 мг	454,8 мг	452,7 мг
4	Время распадаемости	Не более 30 минут	7-8 минут	6-8 минут	7-8 минут	6-7 минут
5	Анализ					
5, 1	Анализ ОЕА	От 90,0% до 110,0% заявленного содержания	99,5%	100,7%	99,6%	98,9%
5, 2	Анализ L-валина	От 90,0% до 110,0% заявленного содержания	98,6%	99,5%	100,2%	97,6%
6	Растворение					
6, 1	Растворение ОЕА	Не менее, чем 75% заявленного содержания	89,5%	87,7%	88,6%	88,9%
6, 2	Растворение L-валина	Не менее, чем 75% заявленного содержания	83,6%	82,5%	89,2%	84,6%

Пример 19. Исследование стабильности и исследование растворения составов по примеру 12.
Условие стабильности. Ускоренное исследование стабильности 40°C, 75% относительной влажности.

№ п/п	Исследование	Спецификация	Продолжительность исследования			
			Начало	1 месяцев	3 месяцев	6 месяцев
1	Описание	Гранулированный порошок от белого до почти белого цвета заполнен в капсулы размером «0»	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	Средний вес капсул	550 ± 7,5%	553,7 мг	552,7 мг	553,8 мг	554,8 мг
3	Общее содержание	450 ± 7,5%	451,8 мг	451,7 мг	453,5 мг	451,9 мг
4	Время распадаемости	Не более 30 минут	7–8 минут	6–8 минут	7–8 минут	6–7 минут
5	Анализ					
5,1	Анализ ОЕА	От 90,0% до 110,0% заявленного содержания	98,1%	99,6%	97,5%	97,1%
5,2	Анализ пантетина (50%)	От 90,0% до 110,0% заявленного содержания	97,3%	97,6%	97,3%	98,1%
5,3	Анализ L-валина	От 90,0% до 110,0% заявленного содержания	97,4%	99,3%	100,0%	98,7%
5,4	Анализ экстракта листьев шелковицы	От 90,0% до 110,0% заявленного содержания	91,4%	92,3%	93,1%	92,9%
6	Растворение					
6,1	Анализ ОЕА	Не менее, чем 75% заявленного содержания	88,7%	86,8%	86,5%	87,1%
6,2	Растворение пантетина (50%)	Не менее, чем 75% заявленного содержания	81,9%	80,1%	84,5%	85,7%
6,3	Растворение L-валина	Не менее, чем 75% заявленного содержания	84,8%	82,5%	84,3%	85,9%
6,4	Растворение экстракта листьев шелковицы	Не менее, чем 70% в течение 60 минут	89,2%	85,1%	83,3%	81,5%

Пример 20. Исследование стабильности и исследование растворения составов по примеру 15.
Условие стабильности. Ускоренное исследование стабильности 40°C, 75% относительной влажности.

№ п/п	Исследование	Спецификация	Продолжительность исследования			
			Начало	1 месяцев	3 месяцев	6 месяцев
1	Описание	Гранулированный порошок от белого до почти белого цвета заполнен в капсулы размером «0»	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	Средний вес капсул	570 ± 7,5%	572,4 мг	571,8 мг	573,4 мг	571,6 мг
3	Общее содержание	470 ± 7,5%	471,4 мг	473,7 мг	475,9 мг	471,4 мг
4	Время распадаемости	Не более 30 минут	6–7 минут	6–8 минут	7–8 минут	6–7 минут
5	Анализ					
5,1	Анализ ОЕА	От 90,0% до 110,0% заявленного содержания	98,2%	99,1%	98,4%	98,7%
5,2	Анализ пантетина (растворенного)	От 90,0% до 110,0% заявленного содержания	97,1%	98,0%	98,1%	97,0%
5,3	Анализ L-валина	От 90,0% до 110,0% заявленного содержания	99,5%	98,6%	99,3%	98,5%
6	Растворение					
6,1	Растворение ОЕА	Не менее, чем 75% заявленного содержания	88,4%	88,6%	89,5%	89,8%
6,2	Растворение пантетина (растворенного)	Не менее, чем 75% заявленного содержания	81,1%	80,3%	82,1%	85,4%
6,3	Растворение L-валина	Не менее, чем 75% заявленного содержания	82,5%	83,4%	88,1%	85,5%

Пример 21. Исследование на животных.

Наблюдение эффекта против ожирения посредством синергетической комбинации или композиции/состава, содержащего ОЕА и другие натуральные ингредиенты, с использованием крысиной модели ожирения, индуцированного рационом с высоким содержанием жиров. Были проведены следующие исследования:

48 крыс Вистар (Rat Rattus) мужского пола (по 6 на группу) удерживали в виварии в светлой/темной атмосфере на основе 12-часового цикла при температуре и относительной влажности в диапазоне 18-29°C и 30-70% соответственно. Для поддержания соответствующих условий, температуру и относительную влажность записывали ежедневно по три раза. В течение всего эксперимента животным давали стандартные кормовые брикеты для крыс (произведенные компанией VRK Nutritional Solutions, Pune) и воду, обработанную обратным осмосом, в неограниченном количестве.

Композиция при нормальном рационе с брикетами содержала белок (18,1% об/об), жир (3,1% об/об), волокно (5,5% об/об), кальций (1,2% об/об), фосфор (0,5% об/об), общую золу (5,5% об/об), углевод (63% об/об) и влагу (7% об/об).

Композиция при рационе с высоким содержанием жиров содержала нормальный рацион с брикетами (36,5% об/об), соевый порошок (25% об/об), сыр (31% об/об), ги Dalda (1% об/об), смесь витаминов и минералов (6% об/об), DL-метионин (0,3% об/об), пекарский порошок (0,1% об/об), хлорид натрия (0,1% об/об), поставленные с внутреннего рынка.

Для оценки эффекта против ожирения, сорок восемь (48) крыс мужского пола скринировали и под-

разделяли на восемь групп. Для сравнительного анализа, группы подразделяли следующим образом: нормальный контроль, контроль заболевания, группы лечения с отдельным компонентом, референтный препарат и испытуемая композиция/состав по настоящему изобретению. В табл. 1 приведена подробная информация о различных группах и лечениях, проведенных в исследовании.

Таблица 1

№ п/п	Группа	Число животных	Испытуемое лекарственное средство (мг/кг, перорально)
1.	G1 (нормальный контроль)	6	Нормальный контроль
2.	G2 (контроль заболевания)	6	Контроль заболевания
3.	G3 (ОЕА)	6	ОЕА (41 мг/кг)
4.	G4 (L-валин)	6	L-валин (2 мг/кг)
5.	G5 (пантетин)	6	Пантетин (31 мг/кг)
6.	G6 (ОЕА+L-валин)	6	ОЕА (41 мг/кг) + L-валин (2 мг/кг) (Пример 1)
7.	G7 [Испытуемая композиция (ОЕА+L-валин+пантетин)]	6	ОЕА (41 мг/кг) + L-валин (2 мг/кг) + пантетин (31 мг/кг) (Пример 15)
8.	G8 (референтный препарат)	6	Референтный препарат (Орлистат 10 мг/кг)

Протокол лечения.

Испытуемых животных исследовали на протяжении периода исследования, составлявшего 12 недель. Животным в группе (G1) давали нормальный рацион с брикетами, тогда как другие группы были с рационом с высоким содержанием жиров. После завершения 12-недельного исследования каждую группу анализировали в части веса тела и других параметров оценки, таких как биохимия сыворотки (триглицериды, общий холестерин и холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), анализ гомогенатов печени и гистопатологии печени.

В табл. 2 представлен анализ веса тела, измеренного в различных группах.

В табл. 3 представлена краткая сводка результатов, полученных по биохимии сыворотки, в части % снижения триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП.

В табл. 4 описана краткая сводка результатов, полученных по биохимии печени, в части % снижения триглицеридов и общего холестерина.

Таблица 2

Группа №	ID Группы	Вес тела	
		г	% увеличения веса тела
G1	Нормальный контроль	276,00	0,00
G2	Контроль заболевания	340,17	23,25
G3	ОЕА	310,00	12,32
G4	L-валин	338,67	22,71
G5	Пантетин	327,83	18,78
G6	ОЕА+L-валин	316,67	14,73
G7	ОЕА+L-валин+пантетин	293,33	6,28
G8	Орлистат	298,00	7,97
Все указанные выше значения являются усредненными			

Таблица 3

Группа №	ID Группы	Триглицериды		Общий холестерин		ЛПНП	
		(мг/дл)	% снижения	(мг/дл)	% снижения	(мг/дл)	% снижения
G1	Нормальная	70,24	–	79,71	–	21,23	–
G2	Контроль заболевания	122,78	–	147,24	–	57,97	–
G3	ОЕА	100,05	18,51	105,54	28,32	35,54	38,70
G4	L-валин	115,23	6,15	140,00	4,92	55,45	4,35
G5	Пантетин	110,13	10,30	135,54	7,95	49,17	15,19
G6	ОЕА+L-валин	96,22	21,63	103,22	29,90	33,32	42,53
G7	ОЕА+L-валин+пантетин	73,98	39,75	80,55	45,29	22,52	61,16
G8	Орлистат	77,62	36,78	84,27	42,77	25,74	55,60
Все указанные выше значения являются усредненными							

Таблица 4

Группа №	ID Группы	Триглицериды		Общий холестерин	
		(мг/дл)	% снижения	(мг/дл)	% снижения
G1	Нормальный контроль	40,23	–	56,21	–
G2	Контроль заболевания	83,00	–	90,25	–
G3	ОЕА	59,98	27,74	74,12	17,87
G4	L-валин	80,02	3,59	85,23	5,56
G5	Пантетин	75,22	9,38	82,41	8,68
G6	ОЕА+L-валин	55,33	33,34	68,32	24,30
G7	ОЕА+L-валин + Пантетин	43,84	47,18	57,22	36,60
G8	Орлистат	44,82	46,00	60,33	33,15
Все указанные выше значения являются усредненными					

Интерпретация и заключение.

Ожирение, по существу, вызвано избыточным скоплением жирных тканей, что приводит к таким многим нарушениям, как, без ограничения, резистентность к инсулину, диабет, жировая болезнь печени, коронарная недостаточность, гипертензия и синдром поликистоза яичников. При ожирении у людей, уровень общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП выходит за пределы нормальных диапазонов. Подобным образом, крысиная модель с рационом с высоким содержанием жиров является универсальной принятой моделью для исследования эффективности лекарственного средства для лечения ожирения. В представленной выше экспериментальной процедуре ожирение индуцировали путем введения рациона с высоким содержанием жиров (РВСЖ) на протяжении периода 12 недель. Для сравнения, животным из группы нормального контроля давали нормальный рацион с брикетами, тогда как остальным группам давали РВСЖ.

В качестве рутинного эксперимента, вес тела у всех животных наблюдали еженедельно. Кроме того, в конце 12-недельного периода лечения анализировали различные параметры биохимии сыворотки, такие как триглицериды, общий холестерин и холестерин ЛПНП. В этом отношении, в конце протокола исследования всех животных умерщвляли, а печень изолировали. Гомогенат печени каждого отдельного животного готовили и на нем определяли уровень общего холестерина и триглицеридов. Кроме того, часть печени использовали в целях исследования гистопатологии.

Анализ веса тела.

Основным наблюдением во время эксперимента являлся мониторинг веса тела животных. Хотя животных исследовали еженедельно на изменение веса тела, средний вес тела измеряли в конце 12 недель и заносили в табл. 2. Очевидно, что средний вес тела группы контроля заболевания (G2) был существенно выше (23,25%) по сравнению с нормальной группой (G1). Испытуемая композиция (G7) продемонстрировала тенденцию снижения набора веса эффективным образом благодаря композиции/составу по настоящему изобретению. Из результатов, представленных в таблице 2, в которой представлено тщательно проработанное исследование сравнения % увеличения веса тела в различных группах животных и эффекта введения испытуемой композиции/состава, представляется очевидным то, что испытуемая композиция эффективным образом снижает набор веса по сравнению с другими группами, включающими референтный препарат (фиг. 1).

Исследование патофизиологии.

В конце 12-недельного периода наблюдалось существенное увеличение ($p < 0,001$) уровня общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП в сыворотке в группе контроля заболевания по сравнению с группой нормального контроля, что говорит о том, что ожирение было успешно индуцировано в моделях в ходе исследования.

Из результатов, представленных в табл. 3, наблюдается существенное снижение ($p < 0,001$) уровня общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП в сыворотке в случае, когда группе лечения давали испытуемую композицию (G7), по сравнению с группой контроля заболевания (фиг. 2-4). Эти результаты являются показательными в отношении того факта, что применение комбинации испытуемой композиции/состава (G7) для лечения ожирения и сопутствующих нарушений у крыс обладает существенной эффективностью в отличие от отдельных компонентов, указанных в группах G3-G6. Испытуемая композиция также продемонстрировала улучшенные результаты по сравнению с референтным препаратом.

Кроме того, по прошествии 12 недель лечения, уровень общего холестерина и триглицеридов также определяли в гомогенате печени. Как указано в табл. 4, имело место снижение уровня триглицеридов и общего холестерина, наблюдавшееся в гомогенате печени, в случае всех групп лечения (G3-G8) по сравнению с группой контроля заболевания (фиг. 5-6). Более конкретно, следует учитывать, что имело место существенное снижение ($p < 0,001$) уровня общего холестерина и триглицеридов в печени в случае, когда группе лечения давали испытуемую композицию (G7), по сравнению с группой контроля заболевания. Это говорит о том, что лечение с помощью комбинации ОЕА было более эффективным при снижении уровня общего холестерина и триглицеридов в печени по сравнению с отдельными компонентами, как

указано в группах G3-G6. Испытуемая композиция также продемонстрировала улучшенные результаты по сравнению с референтным препаратом.

Как очевидно следует из сводки данных, приведенных в таблице 3, % снижения уровней триглицеридов, общего холестерина и уровней ЛПНП в сыворотке имел сравнительные отличия в части измеренных параметров. Наблюдали, что % снижения триглицеридов за счет эффекта лекарственного средства, введенного отдельно в группах G3, G4, G5 и G6, составлял 18,51, 6,15, 10,30 и 21,63 соответственно, тогда как испытуемая композиция (G7) по настоящему изобретению продемонстрировала улучшенные результаты с 39,75% снижения уровня триглицеридов. Кроме того, наблюдали, что % снижения общего холестерина за счет эффекта лекарственного средства, введенного отдельно в группах G3, G4, G5 и G6, составлял 28,32, 4,92, 7,95 и 29,90 соответственно, тогда как испытуемая композиция (G7) по настоящему изобретению продемонстрировала улучшенные результаты с 45,29% снижения уровня общего холестерина. Подобным образом, наблюдали, что % снижения ЛПНП за счет эффекта лекарственного средства, введенного отдельно в группах G3, G4, G5 и G6, составлял 38,70, 4,35, 15,19 и 42,53 соответственно, тогда как испытуемая композиция (G7) по настоящему изобретению продемонстрировала улучшенные результаты с 61,16% снижения уровня ЛПНП.

Подобным образом, наблюдали, что в случае гистопатологии печени, уровень стеатоза был существенно ниже в случае группы лечения, которой давали испытуемую композицию (G7).

Как очевидно следует из сводки данных, приведенных в таблице 4, % снижения уровней триглицеридов и общего холестерина в печени имел сравнительные отличия в части измеренных параметров. Наблюдали, что % снижения триглицеридов за счет эффекта лекарственного средства, введенного отдельно в группах G3, G4, G5 и G6, составлял 27,74, 3,59, 9,38 и 33,34 соответственно, тогда как испытуемая композиция (G7) по настоящему изобретению продемонстрировала улучшенные результаты с 47,18% снижения уровня триглицеридов. Кроме того, наблюдали, что % снижения общего холестерина за счет эффекта лекарственного средства, введенного отдельно в группах G3, G4, G5 и G6, составлял 17,87, 5,56, 8,68 и 24,30 соответственно, тогда как испытуемая композиция (G7) по настоящему изобретению продемонстрировала улучшенные результаты с 36,60% снижения уровня общего холестерина.

Среди групп лечения наблюдалось, что испытуемая композиция (G7) проявляет наивысшую активность против ожирения у крыс, которым давали РВСЖ. Сводка данных, свидетельствующих об этом, приведена в табл. 2-4 и на фиг. 1-6. Из исследования очевидно, что испытуемая композиция/состав (G7) обеспечивает синергетический эффект по сравнению с отдельными компонентами композиции и референтным препаратом, а также играет важную роль в активности против ожирения у крыс, которым давали РВСЖ.

Более того, в любой группе животных не наблюдалась смертность, что говорит о том, что ожирение не приводило к летальному исходу, но увеличивало распространенность болезни у животных.

Вывод.

Исходя из экспериментального исследования, проведенного на животных, можно сделать вывод, что испытуемая композиция по настоящему изобретению была более эффективной и имеет синергетический эффект по сравнению с отдельным лекарственным препаратом для лечения крыс с РВСЖ.

Исходя из исследования, также наблюдалось, что фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению была безопасна и эффективна для снижения веса тела, уровней триглицеридов и холестерина, и, таким образом, снижала риск ожирения и сопутствующих ему нарушений жирового обмена.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения ожирения и сопутствующих ему нарушений, содержащая комбинацию:

42,55% по весу олеоилэтаноламида (ОЕА),

2,13% по весу валина, и

31,91% по весу пантетина.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция дополнительно содержит натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы, ингибитор гидролазы амидов жирных кислот (ФААН) естественного происхождения или их комбинацию.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где натуральный ингибитор альфа-глюкозидазы представляет собой 1-дезоксиноджиримицин.

4. Фармацевтическая композиция по п.2, где количество натурального ингибитора альфа-глюкозидазы находится в диапазоне от 0,5 до 1,5% по весу композиции.

5. Фармацевтическая композиция по п.2, где натуральный ингибитор ФААН выбран из кверцетина, мирицетина, изорамнетина, кемпферола, пристимерина, куркумина, биоханина А, генистеина и даидзеина.

6. Фармацевтическая композиция по п.2, где количество натурального ингибитора ФААН находится в диапазоне от 0,5 до 25% по весу композиции.

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

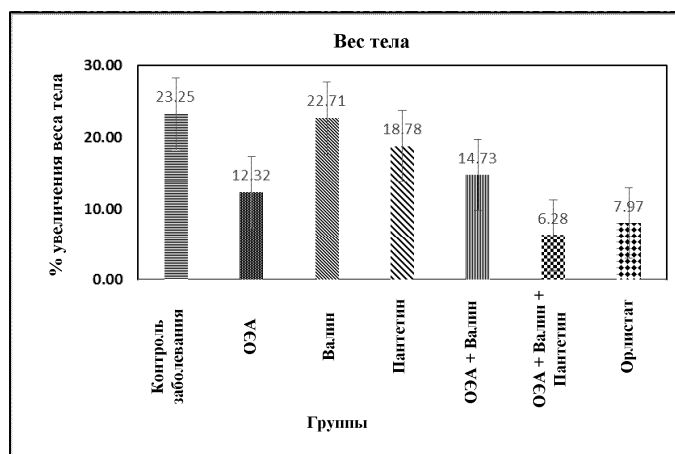
8. Фармацевтическая композиция по п.7, в которой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из разбавителя, связующего, смазывающего вещества, глиданта и растворителя.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой количество разбавителя находится в диапазоне от 1 до 30% по весу композиции, количество связующего находится в диапазоне от 0,5 до 1,5% по весу композиции, количество смазывающего вещества находится в диапазоне от 0,5 до 5% по весу композиции, количество глиданта находится в диапазоне от 1,0 до 25% по весу композиции или растворитель взят в достаточном количестве.

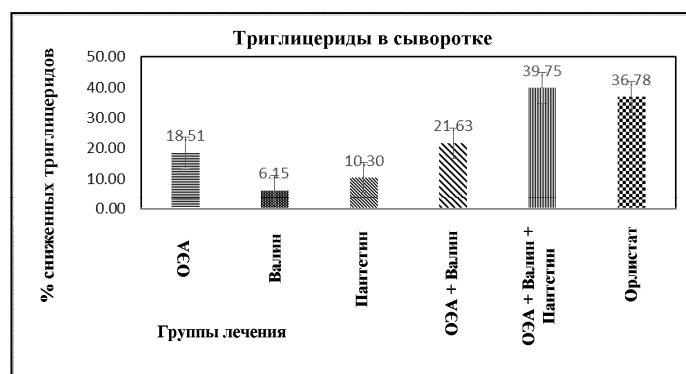
10. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где композиция выполнена в форме таблетки, капсулы, пакета-саше, пилюли, жесткой капсулы, заполненной жидкостью или твердым веществом, мягкой капсулы, порошка, гранулы, суспензии, раствора или состава с модифицированным высвобождением.

11. Способ получения фармацевтической композиции по любому из предыдущих пунктов, включающий:

- отдельное взвешивание ОЕА, валина и пантетина в отдельных емкостях,
- просеивание предварительно взвешенных ОЕА, валина и пантетина по отдельности,
- смешивание содержимого на этапе b,
- получение раствора связующего в отдельной емкости и добавление его к этапу с для получения пасты, и просеивание пасты для получения гранул,
- сушку полученных гранул до снижения уровня сухости (УС) до менее чем 1,5% об/об,
- просеивание высушенных гранул через подходящее сито и
- просеивание предварительно взвешенного(ых) смазывающего(их) вещества(веществ) или глиданта(ов) отдельно через подходящее сито и добавление к этапу f.



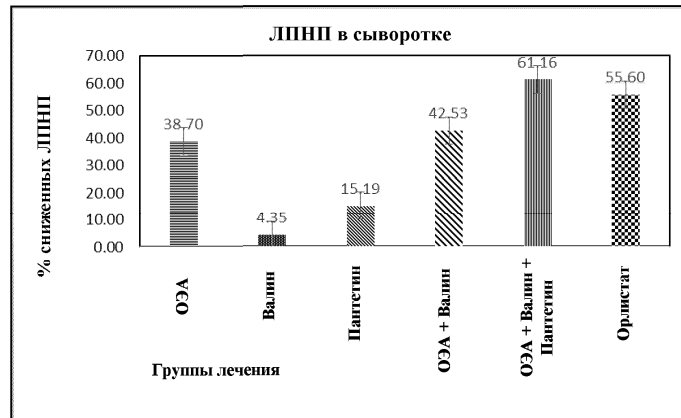
Фиг. 1



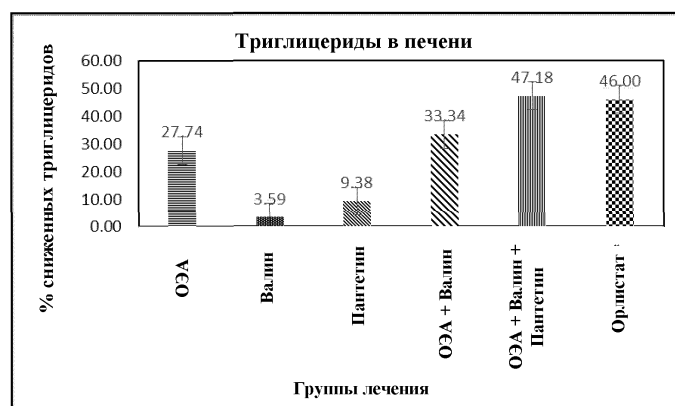
Фиг. 2



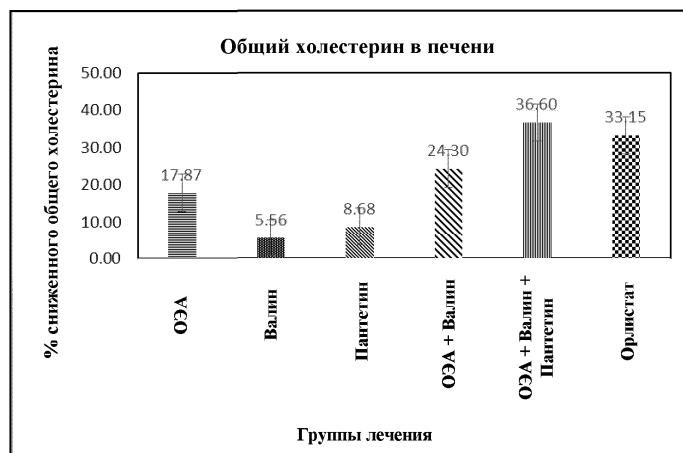
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2