

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041245**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.29

(21) Номер заявки
201691599

(22) Дата подачи заявки
2014.08.01

(51) Int. Cl. *A61K 31/185* (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТАУРИН И РАЦЕМЕТИОНИН, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

(31) 1668/MUM/2014

(32) 2014.05.19

(33) IN

(43) 2016.11.30

(86) PCT/IN2014/000510

(87) WO 2015/177805 2015.11.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗОТА ХЭЛС КЭА ЛТД; ЗОТА
КАМЛЕШ РАДЖНИКАНТ (IN)**

(72) Изобретатель:
**Зота Камлеш Раджникант, Агравал
Санджай, Зота Кетан Чхандулал, Зота
Манукант Чхандулал, Зота Химаншу
Муктилал (IN)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) WO-A1-2013124860
WO-A1-2011045810
WO-A2-2005002592

(57) В изобретении описывается синергетическая фармацевтическая пероральная композиция, содержащая таурин и рацеметионин, где количество таурина составляет 450 мг, а количество рацеметионина составляет 180 мг по весу композиции в качестве активных ингредиентов, при этом активный вес дает в результате терапевтически синергетически эффективную пероральную композицию с целью получения вместе с другими фармацевтически приемлемыми наполнителями безопасной и эффективной лекарственной формы. Указанная композиция предусматривает различные профили высвобождения лекарственного средства, такие как состав длительного или контролируемого, или замедленного действия, доступные в виде состава для перорального применения (капсула, таблетка, гранулы и сироп) и незамедлительную активность в отношении нарушений функции печени, активные антиоксидантные свойства, обусловленные синергетически эффективным количеством таурина и рацеметионина в составе, при этом вышеуказанное эффективное количество для получения состава берется вместе с подходящими наполнителями, добавками и разделительными средствами.

B1**041245****041245****B1**

Область техники изобретения

Изобретение относится к синергетической пероральной фармацевтической композиции для эффективного лечения заболеваний печени, при этом указанная композиция содержит главные активные ингредиенты, такие как таурин и рацеметионин, вместе с фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Уровень техники изобретения

Уровень техники и область техники настоящего изобретения относится к синергетической пероральной фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени, при этом состав получают путем комбинирования таурина и рацеметионина в качестве активных ингредиентов, при этом ни один из препаратов предшествующего уровня техники, связанных с комбинацией таурина и рацеметионина, не был раскрыт.

Печень является самым тяжелым и одним из самых больших органов в организме. Хотя данный важный орган вовлечен в более чем 500 различных функций, основные его функции могут быть разделены на две основные категории:

метаболические функции - печень играет ключевую роль в поддержании химического состава организма и осуществляет тысячи химических реакций, важных в метаболизме основных питательных веществ, таких как углеводы, жиры и белки;

детоксикация - печень является основным органом, ответственным за детоксикацию внутренних, а также внешних токсических веществ, инфекционных микроорганизмов, химических веществ, лекарственных средств, токсинов, а также алкогольных веществ.

Осуществление данных важных функций возможно благодаря химическим реакциям, которые регулируются ферментами - белковыми веществами, состоящими из аминокислот. Некоторые аминокислоты локализованы в печени и обеспечивают основные реакции в печени, такие как метилирование, сульфирование и т.д. При стрессовых для печени условиях, например при алкоголизме, жировом перерождении печени или заболеваниях печени, связанных с токсическим поражением, данные аминокислоты обычно присутствуют в пониженных уровнях. Это приводит к острым или хроническим гепатотоксическим условиям, гепатопатиям и не соответствующим норме результатам функциональных проб печени, главным образом к повышенным уровням аланинаминотрансферазы (ALT или SGPT) и аспартатаминотрансферазы (AST или SGOT).

Восполняющее введение данных важных аминокислот помогает в поддержании надлежащих функций печени, защищая клетки печени от токсических поражений, а во многих случаях в регенерации клеток печени некротической области. В ранее опубликованном WO 2006/062273 A1 сообщается об использовании продуктов питания с биологически активными пищевыми добавками, в частности с разветвленными аминокислотами из числа незаменимых аминокислот. Более конкретно, настоящее изобретение относится к продуктам питания с биологически активными пищевыми добавками, содержащим аминокислоты с разветвленной цепью, состоящим из лейцина (L), изолейцина (I) и валина (V), которые получают таким образом, чтобы состав был аналогичным в отношении незаменимых аминокислот, содержащихся в молоке, яйцах, соевых бобах, говядине и т.д. естественного происхождения, а также усилению немедлительного действия в анаэробных условиях за счет добавления L-глутамина и таурина, которые главным образом требуются в случае, когда человек подвергается воздействию чрезмерной нагрузки, стресса или переутомления; продуктам питания с биологически активными пищевыми добавками для улучшения плохого состояния здоровья, содержащим растительные материалы, такие как женьшень, красный женьшень и акантопанакс; а также к диетическому продукту питания или напитку, дополнительно содержащим пищевые волокна, такие как инсулин, полидекстроза и кристаллическая целлюлоза, а также карнитин и гидроксиминонную кислоту.

В патенте США 5817695 описан питательный продукт, предусмотренный для пациентов с онкозаболеванием, с учетом требований к калорийности, низкой концентрации углеводов, высокой концентрации жира и дисбаланса аминокислот, где L-фенилаланин, L-тирозин и L-метионин присутствуют в концентрациях ниже нормы, а L-лейцин присутствует в существенном избытке относительно нормальной концентрации с целью подавления развития онкологического заболевания и в качестве дополнения к общепринятым видам терапии онкологических заболеваний.

Было обнаружено, что некоторые аминокислоты являются перспективными в отношении предупреждения и лечения большинства данных заболеваний печени благодаря их антиоксидантным, осморегуляторным эффектам и антиоксидантным свойствам. Среди них глутатион и таурин являются крайне важными.

Было обнаружено, что рацеметионин и таурин являются двумя важными аминокислотами, характеризующимися синергическим терапевтическим эффектом при нормальных функциях печени, а также при стрессовых или токсических для печени условиях, в этом контексте комбинация двух данных активных лекарственных средств не была описана или предложена в опубликованных документах известного уровня техники.

Цели изобретения

Фармацевтически эффективная композиция, содержащая таурин и рацеметионин в раскрытом количестве, будет эффективно удалять токсичные химические вещества и метаболиты.

Синергетическое эффективное количество настоящей композиции усиливает перенос важных ионов через гепатоциты, улучшая тем самым их функции и восстановление. Дефицит таурина может приводить к электролитному дисбалансу из-за нарушенного транспорта минеральных веществ через клеточные мембраны, а это снижает способность печени удалять токсичные вещества.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описывается синергетическая фармацевтическая композиция для лечения заболеваний печени, содержащая таурин и рацеметионин, где количество активного таурина составляет 450 мг, а количество рацеметионина составляет 180 мг по весу композиции в качестве активных ингредиентов, при этом активный вес дает в результате терапевтически, синергетически эффективную пероральную композицию с целью получения вместе с другими фармацевтически приемлемыми наполнителями безопасной и эффективной пероральной лекарственной формы, при этом фармацевтически приемлемые наполнители выбраны из кукурузного крахмала в количестве от 50 до 75 мг, лактозы в количестве от 44 до 66 мг, микрокристаллической целлюлозы в количестве от 60 до 90 мг, коллоидной двуокиси кремния в количестве от 10 до 15 мг, поливинилпирролидина (PVPK-30) в количестве от 12 до 18 мг, изопропилового спирта (IPA) в количестве 97 мг, натрия крахмала гликолята в количестве от 5 до 7,5 мг, кросповидона в количестве от 4 до 6 мг, магния стеарата в количестве от 10 до 15 мг, очищенного талька в количестве от 5 до 7,5 мг, 11 мг гидроксипропилметилцеллюлозы, 2 мг титана диоксида, 146 мг метиленхлорида, сахарозы в количестве от 500 до 750 мг, сорбита в количестве от 2000 до 3250 мг, лимонной кислоты в количестве от 5 до 7,5 мг, сульфаметоксипиридазина (SMP) в количестве от 5 до 7,5 мг, натрийпропилпарабена (SPP) в количестве от 1 до 7,5 мг, бронопола в количестве от 1,25 до 2,50 мг, лимонной кислоты в количестве от 1,25 до 2,50 мг, натрия карбоксиметилцеллюлозы (натрия СМС) в количестве от 10 до 35 мг, натрия бензоата в количестве от 10 до 35 мг, воды, красителя и эссенции.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает различный профиль высвобождения лекарственного средства, такой как состав длительного или контролируемого, или замедленного действия, доступный в виде состава для перорального применения (капсула, таблетка, гранулы и сироп из них).

В одном аспекте это обеспечит незамедлительную активность в отношении нарушений функции печени и активные антиоксидантные свойства, обусловленные синергетически эффективным количеством таурина и рацеметионина в пероральном составе, при этом вышеуказанное эффективное количество для получения состава берется вместе с подходящими наполнителями, добавками и разделительными средствами.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию в форме таблетки, содержащую таурин в количестве 450 мг и рацеметионин в количестве 180 мг, и дополнительно содержащую наполнители в следующих количествах: 55 мг кукурузного крахмала, 48,5 мг лактозы, 66 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг коллоидной двуокиси кремния, 13,2 мг поливинилпирролидина, 5,5 мг натрия крахмала гликолята, 4,4 мг кросповидона, 11 мг магния стеарата, 5,5 мг очищенного талька, 11 мг гидроксипропилметилцеллюлозы, 2 мг титана диоксида, 97 мг изопропилового спирта, 146 мг метиленхлорида.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени в форме пероральной покрытой оболочкой таблетки, содержащей таурин, рацеметионин и наполнители, представляющие собой кукурузный крахмал, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидную двуокись кремния, гидроксипропилметилцеллюлозу, титана диоксид, изопропиловый спирт, метиленхлорид, поливинилпирролидон (PVPK-30), очищенный тальк, магния стеарат, натрия крахмала гликолят и кросповидон, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

- a) взвешивают в требуемом количестве таурин, рацеметионин и наполнители;
- b) затем все материалы, взвешенные на стадии a), упаковывают в отдельные полиэтиленовые пакеты с дозировочной этикеткой;
- c) материалы, упакованные на стадии b), переносят в дозировочную емкость с последующим переносом в зону обработки;
- d) просеивают отдельно требуемые количества таурина, рацеметионина, кукурузного крахмала, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и собирают каждое вещество в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;
- e) загружают материалы, просеянные на стадии d), в высокоскоростной смеситель-гранулятор (RMG) и перемешивают в течение 15 мин при 100 об./мин;
- f) получают связующий раствор в чистой емкости из нержавеющей стали с применением поливинилпирролидона (PVPK-30) и изопропилового спирта посредством непрерывного перемешивания с получением однородной пасты;
- g) после завершения сухого смешивания на стадии e) добавляют связующий раствор, полученный на стадии f), в RMG с мешалкой при 75 об./мин и выключенном чоппере в течение 5 мин с получением гранул;
- h) высушивают воздухом гранулы, полученные на стадии g), в сушилке с псевдоожиженным слоем в течение 5 мин;

- i) высушивают гранулы, полученные на стадии h), при температуре воздуха на входе $60 \pm 5^\circ\text{C}$;
- j) собирают гранулы после завершения каждого цикла высушивания;
- k) продолжают высушивание гранул до достижения предела обнаружения (LOD) гранул, составляющего не более чем 5,0% вес./вес. при 105°C ;
- l) просеивают гранулы, высушенные на стадии k), через сито № 16 (SS) и собирают гранулы в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;
- m) измельчают оставшиеся на сите после стадии l) негабаритные гранулы через сито SS 1,2 мм с прямым направлением при 1500 об./мин; собирают измельченные гранулы в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;
- n) просеивают отдельно очищенный тальк, магния стеарат, натрия крахмала гликолят и кросповидон через сито № 60 и собирают в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;
- o) переносят сухие просеянные и размолотые гранулы из стадий l) и m) в восьмигранный смеситель и добавляют натрия крахмала гликолят, очищенный тальк, кросповидон, магния стеарат, просеянные на стадии n), в восьмигранный смеситель и запускают его на 15 мин при 15 об./мин;
- p) добавляют магния стеарат из стадии n) в восьмигранный смеситель; закрывают крышку смесителя и запускают его на 3 мин при 15 об./мин с получением смеси со смазывающими веществами;
- q) прессуют смесь со смазывающими веществами, полученную на стадии p), таблеточным прессом с использованием пуансонов в форме таблетки, для получения таблеток;
- r) переносят в емкость из нержавеющей стали требуемые количества гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида и изопропилового спирта, метилхлорида при непрерывном перемешивании с получением суспензии;
- s) переносят суспензию, полученную на стадии r), в резервуар для раствора и используют для нанесения покрытия;
- t) загружают таблетки, полученные на стадии q), в установку для нанесения покрытия Pearl Coater Switch на вентиляторном воздушнонагревателе; регулируют температуру поступающего воздуха в диапазоне $50-55^\circ\text{C}$; запускают вращение установки для нанесения покрытия и распыляют суспензию, полученную на стадии s);
- u) продолжают нанесение покрытия на таблетки на стадии t) до полного использования суспензии для покрытия.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени в форме таблетированного состава, содержащего таурин и рацеметионин вместе с наполнителями, представляющими собой кукурузный крахмал, лактозу, поливинилпирролидон, магния стеарат и очищенный тальк, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

- a) отбирают 450 мг таурина, просеивают его через сито № 40;
- b) отбирают 180 мг рацеметионина, просеивают его через сито № 40, затем добавляют к таурину, полученному на стадии a);
- c) отбирают 48 мг лактозы, просеивают ее через сито № 40, затем добавляют в смесь, полученную на стадии b);
- d) отбирают 5,5 мг кукурузного крахмала, просеивают его через сито № 40, затем добавляют в смесь, полученную на стадии c);
- e) отбирают 97 мг изопропилового спирта (IPA), затем добавляют в смесь, полученную на стадии d), перемешивают полученное в течение 30 мин;
- f) отбирают 13,2 мг поливинилпирролидона (PVPK-30), перемешивают до получения прозрачного раствора;
- g) медленно добавляют раствор из стадии f) в смесь, полученную на стадии e), при перемешивании до получения требуемой массы;
- h) просеивают массу, полученную на стадии g), через сито № 8 на универсальном дробильном станке;
- i) выдерживают массу, полученную на стадии h), в полочной сушилке;
- j) поддерживают температуру при 40°C в течение 4 ч до полного удаления изопропилового спирта (IPA), затем нагревают массу до 60°C в течение двух часов;
- k) просеивают массу, полученную на стадии j), через сито № 16;
- l) вносят 15,0 мг магния стеарата и от 5 мг до 7,5 мг очищенного талька, смешивают и просеивают полученное через сито № 100;
- m) смешивают растворы из стадий k) и l) в смеси в течение 5 мин;
- n) прессуют смесь, полученную на стадии m), с получением таблетированного состава.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени в форме капсулы, содержащей таурин и рацеметионин вместе с наполнителями, представляющими собой магний стеарат и очищенный тальк, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

- a) отбирают 5 кг таурина и просеивают его через сито № 40;

- b) отбирают 2 кг рацеметионина и просеивают его через сито № 40;
- c) отбирают 0,030 кг магния стеарата и просеивают его через сито № 100;
- d) отбирают 0,020 кг очищенного талька и просеивают его через сито № 100;
- e) смешивают материалы, полученные на стадиях a)-d), в течение 30 мин;
- f) проверяют капсульную расфасовочную машину;
- g) заполняют капсулами пластины на 300 капсул;
- h) заполняют пластины 223 г порошка, полученного на стадии e), для 300 капсул;
- i) проверяют в процессе 300 капсул, заполненных на стадии h); герметизируют надлежащим образом;
- j) вдавливают капсулы, полученные на стадии i);
- k) фиксируют капсулы, вдавленные на стадии i), при этом предельный вес отдельной капсулы для 20 капсул +/- 3%, предельный вес 20 капсул +/- 2%, время распадаемости капсул, полученных на стадии j), составляет не более чем 10 минут;
- l) полируют капсулы, полученные на стадии k);
- m) наносят полосы на капсулы, полученные на стадии l).

В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени в форме гранул, содержащих таурин и рацеметионин вместе с наполнителями, представляющими собой магния стеарат, кукурузный крахмал, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, поливинилпирролидон, изопропиловый спирт, очищенный тальк, натрия крахмала гликолят и кросповидон, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

- a) взвешивают таурин, рацеметионин и наполнители в необходимых количествах;
- b) затем все материалы, взвешенные на стадии a), упаковывают в отдельные полиэтиленовые пакеты с дозировочной этикеткой и контейнеры с маркировкой;
- c) материалы, дозированные на стадии b), переносят в дозировочную емкость;
- d) просеивают отдельно требуемые количества таурина, рацеметионина, кукурузного крахмала, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и собирают каждое вещество в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;
- e) загружают материалы, просеянные на стадии d), в высокоскоростной смеситель-гранулятор (RMG) и перемешивают в течение 15 мин при 100 об./мин;
- f) получают связующий раствор в чистой емкости из нержавеющей стали с применением поливинилпирролидона (PVPK-30) и изопропилового спирта посредством непрерывного перемешивания с получением однородной пасты;
- g) после завершения сухого смешивания на стадии e) начинают добавлять пасту, полученную на стадии f), в RMG с мешалкой при 75 об./мин и выключенном чоппере в течение 5 мин; останавливают RMG и собирают материал, прилипший ко внутренней стенке RMG и мешалке;
- h) закрывают крышку RMG и начинают смешивание при скорости 75 об./мин и выключенном чоппере в течение 5 мин с образованием комков полученных материалов; обеспечивают смешивание с помощью запуска мешалки при 75 об./мин и включают чоппер на 2 мин с получением гранул;
- i) высушивают воздухом гранулы, полученные на стадии h), в сушилке с псевдоожиженным слоем в течение 5 мин;
- j) высушивают гранулы, полученные на стадии i), при температуре воздуха на входе $60 \pm 5^\circ\text{C}$;
- k) собирают гранулы после завершения каждого цикла высушивания;
- l) продолжают высушивание гранул до достижения предела обнаружения (LOD) гранул, составляющего не более чем 5,0% вес./вес. при 105°C ;
- m) просеивают гранулы, высушенные на стадии l), через сито № 16 (SS) и собирают гранулы в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;
- n) измельчают оставшиеся на сите после стадии m) негабаритные гранулы через сито SS 1,2 мм с прямым направлением при 1500 об./мин; собирают измельченные гранулы в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;
- o) просеивают отдельно очищенный тальк, магния стеарат, натрия крахмала гликолят и кросповидон через сито № 60 и собирают в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;
- p) переносят сухие просеянные и размолотые гранулы из стадий m) и n) в восьмигранный смеситель и добавляют натрия крахмала гликолят и очищенный тальк, кросповидон, магния стеарат, просеянные на стадии o), в восьмигранный смеситель; закрывают крышку смесителя и запускают его на 15 мин при 15 об./мин;
- q) добавляют магния стеарат, просеянный на стадии o), в восьмигранный смеситель; закрывают крышку смесителя и запускают его на 3 мин при 15 об./мин.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени в форме сиропа, содержащего таурин и рацеметионин вместе с наполнителями, представляющими собой шоколадную эссенцию Бурбон, ванильную эссенцию, медовую эссенцию, тетразин желтого цвета, сорбит, сульфаметоксипиридазин

(SMP), натрийпропилпарабен (SPP), натрия бензоат, бронопол, натрия карбоксиметилцеллюлозу (натрия СМС), сахарозу, лимонную кислоту и воду, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

- а) отбирают 20 л деминерализованной воды, нагревают при 20°C, затем добавляют при непрерывном перемешивании сахарозу до полного растворения сахарозы;
- б) добавляют 0,100 кг сульфаметоксипиридазина (SMP), 0,020 кг натрийпропилпарабена (SPP), 0,100 кг натрия бензоата, 0,025 кг бронопола при непрерывном добавлении 0,200 кг натрия карбоксиметилцеллюлозы (натрия СМС) и 0,100 кг лимонной кислоты;
- с) затем нагревают полученное до кипения;
- д) добавляют при перемешивании 20 л сорбита;
- е) наполняют основной резервуар полученным, затем выдерживают его при комнатной температуре;
- ф) растворяют при перемешивании 6,750 кг L-таурина в деминерализованной воде до полного растворения, затем фильтруют полученное и добавляют его в основной резервуар;
- г) растворяют при перемешивании 2,500 кг рацеметионина в 10 л деминерализованной воды до полного растворения, затем фильтруют полученное и добавляют его в основной резервуар;
- х) растворяют при перемешивании 10 г тетразина желтого цвета в 5 л деминерализованной воды до полного растворения, затем фильтруют полученное и добавляют его в основной резервуар;
- и) растворяют 300 мл шоколадной эссенции Бурбон, 30 мл ванильной эссенции и 20 мл медовой эссенции, смешивают полученное и добавляют в основной резервуар;
- й) доводят объем основного резервуара до 100 л с помощью добавления деминерализованной воды;
- к) регулируют pH от 4,00 до 5,00;
- л) фильтруют весь объем и хранят его с этикеткой "Готово к наполнению".

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение подробно описано вместе с определенными предпочтительными и необязательными вариантами осуществления. Для заявленной композиции неожиданно была обнаружена синергетическая комбинация активных ингредиентов, таких как таурин и рацеметионин, в эффективном количестве для лечения заболеваний печени.

В настоящем изобретении раскрывается действенная и синергически эффективная фармацевтическая композиция в пероральной лекарственной форме. Она включает в себя терапевтически эффективное количество таурина, взятого в диапазоне от 250 до 500 мг, и рацеметионина, взятого в диапазоне от 100 до 200 мг по весу композиции, вместе с наполнителями в ней, которые обеспечивают стабильность состава на основе вышеуказанных в форме таблетки, капсулы, гранул и сиропа.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения, где печень является основным органом биосинтеза таурина, а также важным органом для многих видов биологической активности таурина. Гепатопротекторная аминокислота таурин является необходимой для образования желчных кислот и, таким образом, для процессов детоксикации. Кроме того, таурин содержит серу и непосредственно связывает и удаляет токсичные химические вещества и метаболиты. Эффективное количество таурина снижает секрецию аполипопротеина В100 и липидов в клетках печени G2 и является эффективным в удалении отложений при жировом перерождении печени, предупреждая заболевание печени, а также уменьшая цирроз. Важно отметить, что таурин выполняет защитную и превентивную функцию при портальной гипертензии как средство детоксикации с антиоксидантным действием, которое помогает защитить клетки печени от различных токсинов. Таурин повышает уровни антиоксидантных ферментов в печени, таких как глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза и каталаза, и тем самым защищает гепатоциты от воздействия свободных радикалов и ROS-индуцированных повреждений. В случае дефицита таурина и поражений печени (исследование на мышах), где дефицит таурина может вызывать гепатит и фиброз печени, что вероятно обусловлено ослабленной антиоксидантной защитой, повышением уровня воспалительных реакций и митохондриальной дисфункцией гепатоцитов.

Включение таурина в комбинации с рацеметионином в нутритивную поддержку печени является эффективным при лечении вышеуказанного осложнения.

При поражениях печени (исследование на мышах), где проявляется дефицит таурина, который может вызывать гепатит и фиброз печени, что вероятно обусловлено ослабленной антиоксидантной защитой, повышением уровня воспалительных реакций и митохондриальной дисфункцией гепатоцитов, с помощью композиции по настоящему изобретению данный дефицит восполняется.

Когда указанный дефицит способствует повышению уровня свободных радикалов, происходят ROS-опосредованные окислительные повреждения и образование токсичных метаболитов в клетках печени. Это было показано как 6-кратное увеличение уровней TNF в плазме. Альфа-фактор некроза ткани представляет собой маркер воспалительных процессов, которые приводят к гибели клеток. Восполняющее введение по настоящему изобретению предупреждает данные повреждения и защищает клетки.

Тяжелые токсические эффекты приводят к гибели все большего и большего количества гепатоцитов. Данные клетки замещаются путем образования новых клеток. Если разрушение клеток является интенсивным, вновь образованные клетки являются незрелыми и с аномальной формой (овальной формой).

Развитие данных клеток связано с дисфункцией печени, которая может быть защищена и восстановлена с использованием заявленной композиции.

Данная эффективность заявленной композиции наблюдается в исследовании на крысе, в котором в качестве токсичного вещества использовали четыреххлористый углерод. При предварительном лечении с помощью заявленной композиции индуцировался выраженный положительный эффект в отношении предупреждения гепатоцеллюлярного некроза и атрофии, что было продемонстрировано морфологически. В заключение, данные результаты свидетельствуют о том, что предварительное лечение предупреждает морфологическое повреждение, вызванное СС14 на ранних стадиях.

В варианте осуществления настоящего изобретения рацеметионин в комбинации с таурином в эффективном количестве представляет собой антиоксидантную аминокислоту, пригодную для лечения вызванных алкоголизмом заболеваний печени, включая цирроз. Она защищает гепатоциты и усиливает их регенерацию, улучшая таким образом функции печени. Она выступает в качестве важного донора серной и метильной групп в детоксикационных реакциях в клетках печени. Помимо непосредственных положительных эффектов, рацеметионин представляет собой основной источник других детоксикантов печени, включая глутатион и S-аденозилметионин (SAME).

Рацеметионин представляет собой серосодержащую незаменимую аминокислоту, важную для многих функций организма. Он является хелатирующим средством для тяжелых металлов. Другими часто используемыми названиями являются метионин и DL-метионин.

Первый признак рацеметионина (раце-ме-ТИО-нин) используется для подкисления мочи. Придание моче большей кислотности помогает снять раздражение кожи у страдающих недержанием мочи (потеря контроля над мочевым пузырем) взрослых, а также опрелости у младенцев. Данное лекарственное средство помогает также контролировать сильный запах мочи. Рацеметионин способствует продуцированию мочи без содержания аммиака за счет снижения значения pH мочи.

Однако еще одна очень важная функция, которую осуществляет рацеметионин, заключается в лечении поражения печени, обусловленного передозировкой ацетаминофена.

Механизм действия

Рацеметионин и таурин защищают от гепатотоксичности, вызванной передозировкой ацетаминофена, с помощью поддержания или восстановления концентраций глутатиона в печени. Глутатион требуется для инактивирования промежуточного метаболита ацетаминофена, который является гепатотоксичным. При передозировке ацетаминофена образуются избыточные количества данного метаболита, поскольку первичные метаболические пути (конъюгация глюкуронида и сульфата) насыщаются. Метаболит в избытке необратимо связывается с незаменимыми белками и ферментами печени, что приводит к повреждению и гибели клеток. Рацеметионин служит в качестве предшественника для синтеза глутатиона и сульфата.

Комбинированный эффект при заболеваниях печени

Таурин или 2-аминоэтансульфоновая кислота представляет собой органическую кислоту. Он является одной из основных составляющих желчи и может находиться в толстом кишечнике и в тканях многих животных, включая людей. Таурин представляет собой наиболее распространенную свободную аминокислоту в организме человека. Она характеризуется повсеместным распространением и составляет около 0,1% от общего веса тела. Таурин выполняет многие фундаментальные биологические функции, такие как конъюгация желчных кислот, антиокислительная функция, осморегуляция, стабилизация мембран и модулирование кальциевой сигнализации.

Таурин конъюгирован через свою концевую аминогруппу с хенодезоксихолевой кислотой и хеновой кислотой с образованием желчных солей натрия тауроходеоксихолата и натрия таурохолата. Низкое значение рКа группы сульфокислоты таурина обеспечивает отрицательный заряд данного фрагмента в диапазонах значений pH, обычно характерных для желудочно-кишечного тракта, и таким образом улучшает свойства конъюгата хеновой кислоты как поверхностно-активного вещества, при этом была показана его эффективность в отношении удаления отложений при жировом перерождении печени у крыс, с предупреждением заболевания печени и уменьшением цирроза печени у исследуемых животных.

Способ действия

Для настоящего изобретения и способа его действия было показано, что таурин реагирует с хлорноватистой кислотой, которая образуется во время "окислительного взрыва" нейтрофилов, и обезвреживает ее. Результатом является стабильное соединение таурохлорамина, в отличие от нестабильных альдегидных соединений, образующихся при состояниях с дефицитом таурина.

Индивидуумы с дефицитом таурина могут становиться более восприимчивыми к повреждению тканей ксенобиотическими средствами, такими как альдегиды, хлор и определенные амины. Исследования на животных также продемонстрировали способность таурина образовывать комплекс с четыреххлористым углеродом и ретинолом и нейтрализовать их ксенобиотические эффекты. Исследования также показывают, что транслокация бактериальных эндотоксинов может представлять собой показатель при определении ответа субъекта на ксенобиотический повреждающий фактор. Даже небольшие количества эндотоксина заметно усиливают поражение печени в результате действия гепатотоксических веществ, таких как четыреххлористый углерод, этанол и кадмий. Было обнаружено, что таурин в значительной

степени ингибирует транслокацию кишечного эндотоксина, с последующим уменьшением поражения печени в результате действия данных веществ.

Рацеметионин представляет собой серосодержащую незаменимую аминокислоту, важную для многих функций организма. Он является хелатирующим средством для тяжелых металлов. Другими часто используемыми названиями являются метионин и DL-метионин.

Первый признак рацеметионина (раце-ме-ТИО-нин) используется для подкисления мочи. Придание моче большей кислотности помогает снять раздражение кожи у страдающих недержанием мочи (потеря контроля над мочевым пузырем) взрослых, а также опрелости у младенцев. Данное лекарственное средство помогает также контролировать сильный запах мочи. Рацеметионин способствует продуцированию мочи без содержания аммиака за счет снижения значения pH мочи.

Однако еще одна очень важная функция, которую осуществляет рацеметионин, заключается в лечении поражения печени, обусловленного передозировкой ацетаминофена.

С помощью состава по настоящему изобретению, содержащего комбинацию таурина и рацеметионина в эффективном количестве, эффективно предупреждались раскрытые выше заболевания, при этом указанное содержащееся эффективное количество таурина находилось в диапазоне от 250 до 500 мг, а рацеметионина в диапазоне от 100 до 200 мг, количество используемых в настоящем изобретении наполнителей, полученных из кукурузного крахмала, находилось в диапазоне от 50 до 75 мг, лактозы в количестве от 44 до 66 мг, количество микрокристаллической целлюлозы бралось в диапазоне от 60 до 90 мг, коллоидной двуокиси кремния в количестве от 10 до 15 мг, поливинилпирролидина в количестве от 12 до 18 мг, изопропилового спирта в количестве от 90 до 135 мг, натрия крахмала гликолята в количестве от 5 до 7,5 мг, кросповидона в количестве от 4 до 6 мг, магния стеарата в количестве от 10 до 15 мг, очищенного талька в количестве от 5 до 7,5 мг, гидроксипропилметилцеллюлозы в количестве 11 мг, диоксида титана в количестве 2 мг, изопропилового спирта в количестве 97 мг, метилхлорида в количестве 146 мг, а также сахарозы в количестве от 500 до 750 мг, сорбита в количестве от 2000 до 3250 мг, лимонной кислоты в количестве от 5 до 7,5 мг, сульфаметоксипиридазина (SMP) в количестве от 5 до 7,5 мг, натрийпропилпарабена (SPP) в количестве от 1 до 7,5 мг, бронепола в количестве от 1,25 до 2,50 мг, лимонной кислоты в количестве от 1,25 до 2,50 мг, натрия карбоксиметилцеллюлозы (СМС) в количестве от 10 до 35 мг, натрия бензоата в количестве от 10 до 35 мг, воду, краситель и эссенцию брали для получения таблеток, капсул, гранул и сиропа.

Вышеуказанная комбинация проиллюстрирована с помощью демонстрационных примеров

Ингредиент	Станд. кол.	Станд. кол.	Станд. кол.	Станд. кол. (мг)	Станд. кол. (мг)	Станд. кол. (мг)
Таурин	500 мг	450	400	350	300	250
Рацеметионин	200 мг	180	160	140	120	100
Кукурузный	50 мг	55	60	65	70	75
Лактоза	44 мг	48,5	52,8	57,3	61,60	66
Микрокристаллическая	60 мг	66	72	78	84	90
Коллоидный диоксид кремния	10 мг	11	12	13	14	15
Поливинилпирролидон	12 мг	13,2	14,4	15,6	16,8	18
Изопропиловый	90 мг	99	108	116	126	135
Натрия крахмала гликолят	5,0 мг	5,5	6	6,5	7	7,5
Кросповидон	4,0 мг	4,4	4,8	5,2	5,6	6
Магния	10,0 мг	11	12	13	14	15
Очищенный	5,0 мг	5,5	6	6,5	7	7,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза	11 мг	11	11	11	11	11
Титана диоксид	2 мг	2	2	2	2	2

Изопропиловый	97 мг	97	97	97	97	97
Метиленхлорид	146 мг	146	146	146	146	146
Сахароза	500 мг	550 мг	600 мг	650 мг	700 мг	750 мг
Сорбит	2000 мг	2250 мг	2500 мг	2750 мг	3000 мг	3250 мг
Лимонная	5 мг	5,5 мг	6 мг	6,5 мг	7 мг	7,5 мг
сульфаметоксипи	5 мг	5,5 мг	6 мг	6,5 мг	7 мг	7,5 мг
натрийпропилпар	1 мг	1,5 мг	2 мг	2,5 мг	3 мг	3,5 мг
Бронопол	1,25 мг	1,50 мг	1,75 мг	2,00 мг	2,25 мг	2,50 мг
Лимонная	1,25 мг	1,50 мг	1,75 мг	2,00 мг	2,25 мг	2,50 мг
Натрия КМЦ	10 мг	15 мг	20 мг	25 мг	30 мг	35 мг
Натрия бензоат	10 мг	15 мг	20 мг	25 мг	30 мг	35 мг
Краситель	и Q. S.	Q. S.	Q. S.	Q. S.	Q. S.	Q. S.
Вода	Q. S.	Q. S.	Q. S.	Q. S.	Q. S.	Q. S.

Способ получения вышеуказанного состава, предусматривающий следующие стадии:

дозирование - все сырьевые материалы, подлежащие применению для способа, должны быть одобрены до начала дозирования;

проверяют, откалиброваны ли весы и чистоту оборудования для обеспечения дозирования;

проверяют температуру, относительную влажность и перепад давления в пределах зоны дозирования;

взвешивают активные вещества и наполнители согласно требованиям;

затем все сырьевые материалы упаковывают в отдельные полиэтиленовые пакеты с дозировочной этикеткой и контейнеры с надлежащей маркировкой;

дозированные материалы переносят в дозировочную емкость;

затем сырьевой материал переносят в зону обработки по необходимости, т.е. если выполняется серийное производство;

просеивание - отдельно просеивают требуемое количество таурина, рацеметионина, кукурузного крахмала, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и каждое вещество собирают в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;

сухого смешивания - просеянные материалы загружают в высокоскоростной смеситель-гранулятор (RMG) и перемешивают в течение 15 мин при 100 об./мин;

получения связующего вещества - связующий раствор получают в чистой емкости из нержавеющей стали с применением поливинилпирролидона (PVPK-30) и изопропилового спирта посредством непрерывного перемешивания с получением однородной пасты;

гранулирование - после завершения сухого смешивания начинают добавлять связующий раствор в RMG с мешалкой при 75 об./мин. и выключенном чоппере в течение 5 минут; RMG останавливают и собирают материал, прилипший ко внутренней стенке RMG и мешалке;

закрывают крышку RMG и начинают смешивание при скорости 75 об./мин и выключенном чоппере в течение 05 мин с образованием комков полученных материалов; затем обеспечивают смешивание с помощью запуска мешалки при 75 об./мин и включают чоппер на 2 мин с получением гранул;

высушивание - влажную массу высушивают воздухом в сушилке с псевдоожиженным слоем в течение 05 мин;

материал высушивают при температуре воздуха на входе $60 \pm 5^\circ\text{C}$;

после завершения каждого цикла высушивания материал собирают;

гранулы продолжают высушивать до достижения предела обнаружения (LOD) гранул, составляющего не более чем 5,0% вес./вес. при 105°C ;

просеивание и измельчение - высушенные гранулы просеивают через сито № 16 (SS) и собирают гранулы в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;

оставшиеся на сите негабаритные гранулы измельчают через сито SS 1,2 мм с прямым направлением при 1500 об./мин; измельченные гранулы собирают в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;

смешение и добавление смазывающих веществ - отдельно просеивают очищенный тальк, магния стеарат, натрия крахмала гликолят и кросповидон через сито № 60 и собирают в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;

переносят сухие просеянные и размолотые гранулы из вышеуказанной стадии в восьмигранный смеситель и добавляют вышеуказанные просеянные смазывающие материалы (натрия крахмала гликолят

и очищенный тальк, кросповидон, магния стеарат) в восьмигранный смеситель;

закрывают крышку смесителя и запускают его на 15 мин при 15 об./мин;

в восьмигранный смеситель добавляют просеянный магния стеарат из вышеуказанной стадии; закрывают крышку смесителя и запускают его на 3 мин при 15 об./мин;

прессование - смесь со смазывающими веществами спрессовывают таблеточным прессом с использованием пуансонов в форме таблетки;

нанесение покрытия:

(А) при этом получение раствора для нанесения покрытия предусматривает следующее:

для получения суспензии в емкость из нержавеющей стали переносят требуемые количества гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида, и при непрерывном перемешивании добавляют изопропиловый спирт, метилхлорид;

раствор переносят в резервуар для раствора и используют для нанесения покрытия;

(В) при этом инструкция и выполнение нанесения покрытия предусматривают следующее:

таблетки загружают в установку для нанесения покрытия Pearl Coater Switch на вентиляторном воздухоподогревателе; температуру поступающего воздуха регулируют в диапазоне 50-55°C;

запускают вращение установки для нанесения покрытия и распыляют дисперсию;

продолжают нанесение до полного использования дисперсии для покрытия;

покрытые оболочкой таблетки хранят в двойном пластиковом контейнере с плотно закрывающимися крышками;

маркируют контейнеры со всеми соответствующими характеристиками.

Способ получения таблетки, предусматривающий следующие стадии:

1) берут таурин, просеивают его через сито № 40, затем добавляют в смесь;

2) берут рацеметионин, просеивают его через сито № 40, затем добавляют в смесь;

3) берут лактозу, просеивают ее через сито № 40, затем добавляют в смесь;

4) берут крахмал, просеивают его через сито № 40, затем добавляют в смесь;

5) берут изопропиловый спирт (I.P.A), затем добавляют в смесь, перемешивают полученное в течение 30 мин;

6) берут P.V.P. K.30 8 с содержанием, перемешивают до прозрачного состояния (вскоре);

7) в смесь при перемешивании медленно добавляют раствор из стадии (5) до получения требуемой массы;

8) вышеуказанную массу просеивают через сито № 8 на универсальном дробильном станке;

9) выдерживают ее в полочной сушилке;

10) регулируют температуру при 40°C в течение 4 ч до полного удаления I.P.A, затем нагревают полученное до 60°C в течение двух часов;

11) просеивают его через сито № 16;

12) вносят магния стеарат и очищенный тальк, смешивают и просеивают полученное через сито № 100;

13) смешивают растворы из стадий 11 и 12 в смеси в течение 5 мин.

14) прессуют таблетки.

В процессе:

1) проверяют допуск по диаметру;

2) проверяют допуск по толщине;

3) проверяют вес отдельной таблетки каждые два часа.

Способ получения капсулы, предусматривающий следующие стадии:

1) берут 5 кг таурина и просеивают его через сито № 40;

2) берут 2 кг рацеметинина и просеивают его через сито № 40;

3) берут 0,030 кг магния стеарата и просеивают его через сито № 100;

4) берут 0,020 кг очищенного талька и просеивают его через сито № 100;

5) смешивают, добавляют материал и смешивают его в течение 30 минут;

6) проверяют капсульную расфасовочную машину;

7) заполняют капсулами пластины на 300 капсул;

8) заполняют пластины 223 граммами порошка для 300 капсул.

В процессе:

1) проверяют для 300 заполненных капсул:

а) надлежащую герметизацию;

б) вдавливание;

с) фиксирование;

2) предельный вес отдельной капсулы для 20 капсул +/- 3%;

3) предельный вес 20 капсул +/- 2%;

4) DT не более чем 10 минут;

5) полирование;

6) нанесение полос.

Способ получения гранул, предусматривающий следующие стадии:

дозирования:

взвешивают активные вещества и наполнители согласно требованиям;

затем все сырьевые материалы упаковывают в отдельные полиэтиленовые пакеты с дозировочной этикеткой и контейнеры с надлежащей маркировкой;

дозированные материалы переносят в дозировочную емкость;

затем сырьевой материал переносят в зону обработки по необходимости, т. е. если выполняется серийное производство;

просеивание:

отдельно просеивают требуемое количество таурина, рацеметионина, кукурузного крахмала, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и каждое вещество собирают в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;

сухое смешивание:

просеянные материалы загружают в высокоскоростной смеситель-гранулятор (RMG) и перемешивают в течение 15 мин при 100 об./мин;

получение связующего вещества:

связующий раствор получают в чистой емкости из нержавеющей стали с применением поливинилпирролидона (PVPK-30) и изопропилового спирта посредством непрерывного перемешивания с получением однородной пасты;

гранулирование:

после завершения сухого смешивания начинают добавлять связующий раствор в RMG с мешалкой при 75 об./мин и выключенном чоппере в течение 5 мин;

RMG останавливают и собирают материал, прилипший ко внутренней стенке RMG и мешалке;

закрывают крышку RMG и начинают смешивание при скорости 75 об./мин и выключенном чоппере в течение 05 мин с образованием комков полученных материалов; затем обеспечивают смешивание с помощью запуска мешалки при 75 об./мин и включают чоппер на 2 мин с получением гранул;

высушивание:

влажную массу высушивают воздухом в сушилке с псевдоожиженным слоем в течение 05 мин;

материал высушивают при температуре воздуха на входе $60 \pm 5^\circ\text{C}$;

после завершения каждого цикла высушивания материал собирают;

гранулы продолжают высушивать до достижения LOD гранул, составляющего не более чем 5,0% вес./вес. при 105°C ;

просеивание и измельчение:

высушенные гранулы просеивают через сито № 16 (SS) и собирают гранулы в чистый контейнер, высланный полиэтиленовым пакетом;

оставшиеся на сите негабаритные гранулы измельчают через сито SS 1,2 мм с прямым направлением при скорости 1500 об./мин; измельченные гранулы собирают в чистый контейнер, высланный полиэтиленовым пакетом;

смешение и добавление смазывающих веществ:

отдельно просеивают очищенный тальк, магния стеарат, натрия крахмала гликолят и кросповидон через сито № 60 и собирают в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;

переносят сухие просеянные и размолотые гранулы из вышеуказанной стадии в восьмигранный смеситель и добавляют вышеуказанные просеянные смазывающие материалы (натрия крахмала гликолят и очищенный тальк, кросповидон, магния стеарат) в восьмигранный смеситель;

закрывают крышку смесителя и запускают его на 15 мин при 15 об./мин;

в восьмигранный смеситель добавляют просеянный магния стеарат из вышеуказанной стадии;

закрывают крышку смесителя и запускают его на 3 мин при 15 об./мин;

Способ получения сиропа, предусматривающий следующие стадии:

- 1) берут 20 л деминерализованной воды, нагревают при 20°C , затем добавляют при непрерывном перемешивании сахарозу до полного растворения сахарозы;
- 2) добавляют 0,100 кг SMP, 0,020 кг SPP, 0,100 кг натрия бензоата, 0,025 кг бронопола при непрерывном добавлении 0,200 кг натрия СМС и 0,100 кг лимонной кислоты;
- 3) затем нагревают полученное до кипения;
- 4) при перемешивании добавляют 20 л сорбита;
- 5) наполняют полученным, затем выдерживают его при комнатной температуре;
- 6) при перемешивании растворяют 6,750 кг L-таурина в деминерализованной воде до полного растворения, затем фильтруют полученное и добавляют его в основной резервуар;
- 7) при перемешивании растворяют 2,500 кг рацеметионина в 10 л деминерализованной воды до полного растворения, затем фильтруют полученное и добавляют его в основной резервуар;
- 8) при перемешивании растворяют 10 г тетразина желтого цвета в 5 л деминерализованной воды до полного растворения, затем фильтруют полученное и добавляют его в основной резервуар;
- 9) растворяют 300 мл шоколадной эссенции Бурбон, 30 мл ванильной эссенции и 20 мл медовой эс-

сенции, смешивают полученное и добавляют в основной резервуар;

10) доводят объем до 100 л с помощью добавления деминерализованной воды;

11) регулируют pH от 4,00 до 5,00;

12) весь объем фильтруют и хранят его с этикеткой "Готово к наполнению".

Аргументация в отношении синергизма и эффективности композиции

Помимо метаболических функций, печень выполняет важную функцию детоксикации введенных извне токсических веществ, а также внутренне произведенных токсичных отходов. Данные функции осуществляются либо физически, с помощью фильтрации крови и удаления отходов, либо с помощью нейтрализации их химическим путем. Процесс включает образование и использование тысяч химических веществ, в том числе ферментов, и ступенчатой детоксикации, где эти вещества превращаются в менее вредные и более растворимые субстраты, которые легко выводятся из организма с мочой или с помощью других выделительных органов. Данные функции требуют непрерывного включения аминокислот, включая рацеметионин и таурин.

При осуществлении данных важных функций сама печень находится под угрозой серьезных токсических воздействий и повреждений в результате действия вредных токсинов, продуктов жизнедеятельности, вирусов, бактерий или алкоголя.

В нормальных условиях печень защищена от их вредоносных эффектов благодаря следующим двум путям.

1. Прямое воздействие на токсичные вещества и их нейтрализация: данный процесс включает перенос метильной или серосодержащей группы на токсичное вещество или его метаболит, что делает их менее вредными, причем рацеметионин и таурин являются превосходными источниками метильной группы, тогда как таурин является самым богатым источником серосодержащей группы в процессах детоксикации. Кроме того, таурин представляет собой наиболее распространенную присутствующую в желчи аминокислоту, которая играет важную роль в жировом обмене и процессе детоксикации.

2. Наличие антиоксидантов, которые разрушают вредные свободные радикалы и нейтрализуют их, прежде чем они могли бы нанести серьезное повреждение. Глутатион, образующийся из рацеметионина, является основным антиоксидантом в печени.

Если процесс детоксикации организма ослаблен или содержание отходов и токсичных веществ увеличивается, нормальный процесс детоксикации оказывается недостаточным, что делает печень более чувствительной к физическим и химическим повреждениям, которые включают:

увеличение размера печени (увеличенная печень);

накопление жиров в печени (жировое перерождение печени);

повреждение структуры печени, которая может быть подтверждена повышенным содержанием в крови уровней ферментов печени, таких как SCOT (AST) или SGPT (ALT);

замену нормальных клеток печени на аномальные клетки печени и фиброз печени;

подавление функции печени приводит к повышенному токсическому воздействию в самой печени, при этом повышение уровня данных токсичных веществ в крови повреждает другие органы, такие как почки, мозг или сердце.

Алкоголь представляет собой одно из основных токсичных для печени веществ, и его хроническое потребление может вызвать следующие виды повреждений печени:

накопление жира (жировое перерождение печени или стеатоз): у некоторых людей печень увеличена, болезненна при пальпации или и то, и другое вместе;

воспаление (алкогольный гепатит): у людей может наблюдаться лихорадка, желтуха, слабость, недостаточное питание и болезненность при пальпации, причиняющая боль, увеличенная печень;

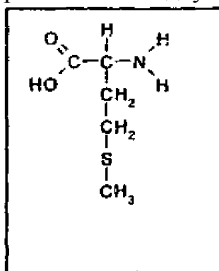
фиброз печени;

цирроз.

Вирусы также являются основной причиной заболеваний печени, включая гепатит.

Состав рацеметионина и таурина для гепатопротекторного действия

Лучшим способом защиты печени является обеспечение основными структурными элементами для поддержки ее функций или для повышения антиоксидантной защиты, которая предохраняет клетки печени от токсических повреждений. Некоторые аминокислоты играют важную роль в этих жизненно важных функциях, причем рацеметионин и таурин являются двумя главными среди них.



Рацеметионин

Роль рацеметионина, серосодержащей липотропной аминокислоты, в гепатопротекции подтверждена в достаточной степени. Он представляет собой эффективный донор метила, мощный антиоксидант и основной источник других детоксикантов печени, включая глутатион и S-аденозилметионин (S-AMe). Кроме того, метионин является предшественником для синтеза цистеина и таурина, в больших количествах необходимых для функционирования печени.

Рацеметионин характеризуется следующими важными функциями.

Липотропная активность - стимулирует экспорт жира из печени и тем самым снижает вероятность жирового перерождения печени и цирроза печени.

Детоксикация печени.

Метионин действует как хелатор, связывающий тяжелые металлы, такие как свинец и другие, и удаляющий их из организма, прежде чем они смогут накопиться и привести к повреждению тканей. Метионин также защищает печень от вредных воздействий лекарственных средств, таких как ацетаминофен, нимесулид и других гепатотоксичных лекарственных средств.

Антиоксидант.

Метионин восстанавливает важный антиоксидантный защитный механизм. Он нейтрализует множество окислителей с помощью образования метионинсульфоксида и, таким образом, поглощает свободные радикалы, такие как H_2O_2 , супероксид, озон, хлорноватистая кислота и хлорамины.

Метионин в нарушениях печени, вызванных алкоголем.

Алкоголь является одной из основных причин заболевания печени, которое разрушает метионин и нарушает окислительный баланс. Было обнаружено, что восполняющее введение метионина улучшает гистологические изменения в печени, вызванные алкоголем. Было обнаружено, что содержание триглицеридов в печени дозозависимым образом уменьшается с приемом большего количества метионина. Содержание в печени аденозинтрифосфата значительно повышается с потреблением большего количества метионина. Данные результаты говорят о нарушении пути трансметилирования/трансульфурации при развитии заболеваний печени, вызванных алкоголем, и о защитной роли рацеметионина в отношении видов гепатотоксичности, вызванных алкоголем.

Метионин является основным предшественником для других важных антиоксидантных веществ, таких как S-AMe, цистеин и глутатион.

S-аденозил-L-метионин (SAM или S-AMe) в защите печени.

S-AMe улучшает и нормализует функцию печени. В Европе S-AMe используется при лечении цирроза печени и повреждений печени, вызванных алкоголем.

За счет метилирования S-AMe увеличивает текучесть мембран, восстанавливая несколько факторов, которые способствуют току желчи.

Лечение с помощью S-AMe помогает снизить содержание сывороточного билирубина (пигмент в крови, который может вызывать желтуху) у больных с повышенным уровнем сывороточного билирубина.

Также было показано, что S-AMe является пригодным для противодействия окислительному стрессу и поражению печени, вызванному алкоголем.

Глутатион (GSH) - "мастер-антиоксидант" в печени.

Глутатион является антиоксидантом, часто упоминаемым как "мастер-антиоксидант" организма в связи с его центральной ролью в защите клеток организма от повреждения свободными радикалами. Глутатион состоит из аминокислоты цистеина (образованной из метионина), глутамина и глицина и локализован в печени.

Благодаря своей группе-SH глутатион регулирует многие окислительно-восстановительные реакции. В клетках печени глутатион защищает гепатоциты от вредных воздействий свободных радикалов, токсинов, тяжелых металлов и гепатотоксических лекарственных средств.

Влияние истощения запасов глутатиона в печени связано с аномальным и повышенным содержанием фермента печени, такого как SGOT и SGPT.

Глутатион играет важную роль в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени и вирусным гепатитом, особенно с гепатитом C.

Глутатион защищает клетки несколькими способами. Он нейтрализует молекулы кислорода, прежде чем они смогут повредить клетки. Он образует фермент глутатионпероксидазу, который нейтрализует перекись водорода. Также он является компонентом другого антиоксидантного фермента, глутатион-S-трансферазы, который представляет собой фермент детоксикации печени широкого спектра действия.



Таурин

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) представляет собой серосодержащую условно-незаменимую аминокислоту. Таурин, производное метаболизма метионина и цистеина, как известно, играет важную роль в многочисленных физиологических функциях организма. Помимо конъюгации желчных кислот, другие метаболические действия таурина включают: детоксикацию, стабилизацию

мембран, осморегуляцию и модуляцию уровней кальция в клетках. В высоких концентрациях он встречается в скелетных мышцах, центральной нервной системе, а также в сердечной мышце и в печени.

Таурин входит в состав одной из наиболее распространенных желчных кислот, хенодезоксихолевой кислоты. Исследования показали, что дефицит таурина приводит к сниженной секреции желчных кислот, снижению всасыванию жиров и сниженной функции печени, все из которых могут быть обращены вспять дополнением рациона таурином.

Эффекты детоксикации: таурин непосредственно связывается с токсичными молекулами и удаляет их из кровообращения. Таким образом, он помогает в очистке крови, что защищает от повреждения важные органы, включая печень.

Таурин в клетках воспаленной печени оказывает цитопротекторное действие. Таурин повышает активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза. Таурин снижает уровни активных форм кислорода (ROS) за счет повышения уровней антиоксидантных ферментов.

Таурин является эффективным в удалении отложений жирового перерождения печени, предотвращении заболевания печени, а также в уменьшении цирроза печени. Важно то, что таурин играет также защитную и профилактическую роль при портальной гипертензии, главной причине смерти при состояниях, связанных с циррозом печени.

Было показано, что при гепатите восполняющее введение таурина снижает количество билирубина, общее содержание желчных кислот и соотношение глицина-таурина в желчи, которые являются важными индикаторами токсических воздействий в печени.

Таурин играет важную роль в нарушениях печени, вызванных алкоголем.

Таурин вызывает обратное развитие стеатоза печени (отложение жира) и перекисного окисления липидов, вызванного хроническим потреблением алкоголя.

Рацеметионин + таурин: синергетическая комбинация.

Как рацеметионин, так и таурин локализованы в печени и играют важную роль в функции печени, детоксикации вредных веществ и защите гепатоцитов. Многие из их функций не зависимы одна от другой.

Когда таурин используется для метаболических реакций, он биосинтезируется из метионина. Таким образом, метионин используется в данном процессе, и при повышенной нагрузке может стать дефицитным в клетках. Восполняющее введение таурина сокращает потребность в превращении метионина в таурин, освобождая таким образом метионин для других его важных функций защиты печени.

Кроме того, сообщается, что у некоторых пациентов избыток метионина повышает уровни гомоцистеина. Установлено, что таурин способствует выведению гомоцистеина через почки и, таким образом, уравновешивает влияние на гомоцистеин, если таковое имеется.

Таким образом, комбинация рацеметионина и таурина представляет собой синергетическую комбинацию, пригодную при различных заболеваниях печени и прочих заболеваниях.

Вывод

Несколько пациентов хорошо реагировали на данный состав при нарушениях печени различных этиологии. Клинически и патологически результаты функциональных проб печени после введения лекарственного средства находилась в пределах нормы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Синергетическая фармацевтическая композиция для лечения заболеваний печени, содержащая 450 мг таурина и 180 мг рацеметионина вместе с фармацевтически приемлемыми наполнителями, выбранными из кукурузного крахмала в количестве от 50 до 75 мг, лактозы в количестве от 44 до 66 мг, микрокристаллической целлюлозы в количестве от 60 до 90 мг, коллоидной двуокиси кремния в количестве от 10 до 15 мг, поливинилпирролидина (PVPK-30) в количестве от 12 до 18 мг, изопропилового спирта (IPA) в количестве 97 мг, натрия крахмала гликолята в количестве от 5 до 7,5 мг, кросповидона в количестве от 4 до 6 мг, магния стеарата в количестве от 10 до 15 мг, очищенного талька в количестве от 5 до 7,5 мг, 11 мг гидроксипропилметилцеллюлозы, 2 мг титана диоксида, 146 мг метилхлорида, сахарозы в количестве от 500 до 750 мг, сорбита в количестве от 2000 до 3250 мг, лимонной кислоты в количестве от 5 до 7,5 мг, сульфаметоксипиридазина (SMP) в количестве от 5 до 7,5 мг, натрийпропилпарабена (SPP) в количестве от 1 до 7,5 мг, бронопола в количестве от 1,25 до 2,50 мг, лимонной кислоты в количестве от 1,25 до 2,50 мг, натрия карбоксиметилцеллюлозы (натрия СМС) в количестве от 10 до 35 мг, натрия бензоата в количестве от 10 до 35 мг, воды, красителя и эссенции.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция находится в форме таблетки, содержащей таурин в количестве 450 мг и рацеметионин в количестве 180 мг, и дополнительно содержащей наполнители в следующих количествах: 55 мг кукурузного крахмала, 48,5 мг лактозы, 66 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг коллоидной двуокиси кремния, 13,2 мг поливинилпирролидина, 5,5 мг натрия крахмала гликолята, 4,4 мг кросповидона, 11 мг магния стеарата, 5,5 мг очищенного талька, 11 мг гидроксипропилметилцеллюлозы, 2 мг титана диоксида, 97 мг изопропилового спирта, 146 мг метилхлорида.

да.

3. Композиция по п.1, выполненная в пероральной лекарственной форме, выбранной из таблетки, капсулы, гранулы или сиропа.

4. Способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени по п.1 в форме пероральной покрытой оболочкой таблетки, содержащей таурин, рацеметионин и наполнители, представляющие собой кукурузный крахмал, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидную двуокись кремния, гидроксипропилметилцеллюлозу, титана диоксид, изопропиловый спирт, метиленхлорид, поливинилпирролидон (PVPK-30), очищенный тальк, магния стеарат, натрия крахмала гликолят и кросповидон, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

- а) взвешивают в требуемом количестве таурин, рацеметионин и наполнители;
- б) затем все материалы, взвешенные на стадии а), упаковывают в отдельные полиэтиленовые пакеты с дозировочной этикеткой;
- в) материалы, упакованные на стадии б), переносят в дозировочную емкость с последующим переносом в зону обработки;
- г) просеивают отдельно требуемые количества таурина, рацеметионина, кукурузного крахмала, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и собирают каждое вещество в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;
- д) загружают материалы, просеянные на стадии г), в высокоскоростной смеситель-гранулятор (RMG) и перемешивают в течение 15 мин при 100 об./мин;
- е) получают связующий раствор в чистой емкости из нержавеющей стали с применением поливинилпирролидона (PVPK-30) и изопропилового спирта посредством непрерывного перемешивания с получением однородной пасты;
- ж) после завершения сухого смешивания на стадии д) добавляют связующий раствор, полученный на стадии е), в RMG с мешалкой при 75 об./мин и выключенном чоппере в течение 5 мин с получением гранул;
- з) высушивают воздухом гранулы, полученные на стадии ж), в сушилке с псевдоожиженным слоем в течение 5 мин;
- и) высушивают гранулы, полученные на стадии з), при температуре воздуха на входе $60 \pm 5^\circ\text{C}$;
- к) собирают гранулы после завершения каждого цикла высушивания;
- л) продолжают высушивание гранул до достижения предела обнаружения (LOD) гранул, составляющего не более чем 5,0% вес./вес. при 105°C ;
- м) просеивают гранулы, высушенные на стадии л), через сито № 16 (SS) и собирают гранулы в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;
- н) измельчают оставшиеся на сите после стадии л) негабаритные гранулы через сито SS 1,2 мм с прямым направлением при 1500 об./мин; собирают измельченные гранулы в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;
- о) просеивают отдельно очищенный тальк, магния стеарат, натрия крахмала гликолят и кросповидон через сито № 60 и собирают в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;
- п) переносят сухие просеянные и размолотые гранулы из стадий л) и м) в восьмигранный смеситель и добавляют натрия крахмала гликолят, очищенный тальк, кросповидон, магния стеарат, просеянные на стадии н), в восьмигранный смеситель и запускают его на 15 мин при 15 об./мин;
- р) добавляют магния стеарат из стадии н) в восьмигранный смеситель; закрывают крышку смесителя и запускают его на 3 мин при 15 об./мин с получением смеси со смазывающими веществами;
- с) прессуют смесь со смазывающими веществами, полученную на стадии р), таблеточным прессом с использованием пуансонов в форме таблетки, для получения таблеток;
- т) переносят в емкость из нержавеющей стали требуемые количества гидроксипропилметилцеллюлозы, титана диоксида и изопропилового спирта, метиленхлорида при непрерывном перемешивании с получением суспензии;
- у) переносят суспензию, полученную на стадии т), в резервуар для раствора и используют для нанесения покрытия;
- в) загружают таблетки, полученные на стадии с), в установку для нанесения покрытия Pearl Coater Switch на вентиляторном воздухонагревателе; регулируют температуру поступающего воздуха в диапазоне 50°C - 55°C ; запускают вращение установки для нанесения покрытия и распыляют суспензию, полученную на стадии у);
- г) продолжают нанесение покрытия на таблетки на стадии в) до полного использования суспензии для покрытия.

5. Способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени по п.1 в форме таблетированного состава, содержащего таурин и рацеметионин вместе с наполнителями, представляющими собой кукурузный крахмал, лактозу, поливинилпирролидон, магния стеарат и очищенный тальк, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

- а) отбирают 450 мг таурина, просеивают его через сито № 40;
- б) отбирают 180 мг рацеметионина, просеивают его через сито № 40, затем добавляют к таурину,

полученному на стадии а);

с) отбирают 48 мг лактозы, просеивают ее через сито № 40, затем добавляют в смесь, полученную на стадии b);

d) отбирают 55 мг кукурузного крахмала, просеивают его через сито № 40, затем добавляют в смесь, полученную на стадии с);

e) отбирают 97 мг изопропилового спирта (IPA), затем добавляют в смесь, полученную на стадии d), перемешивают полученное в течение 30 мин;

f) отбирают 13,2 мг поливинилпирролидона (PVPK-30), перемешивают до получения прозрачного раствора;

g) медленно добавляют раствор из стадии f) в смесь, полученную на стадии e), при перемешивании до получения требуемой массы;

h) просеивают массу, полученную на стадии g), через сито № 8 на универсальном дробильном станке;

i) выдерживают массу, полученную на стадии h), в полочной сушилке;

j) поддерживают температуру при 40°C в течение 4 ч до полного удаления изопропилового спирта (IPA), затем нагревают массу до 60°C в течение двух часов;

k) просеивают массу, полученную на стадии j), через сито № 16;

l) вносят 15,0 мг магния стеарата и от 5 мг до 7,5 мг очищенного талька, смешивают и просеивают полученное через сито № 100;

m) смешивают растворы из стадий k) и l) в течение 5 мин;

n) прессуют смесь, полученную на стадии m), с получением таблетированного состава.

6. Способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени по п.1 в форме капсулы, содержащей таурин и рацеметионин вместе с наполнителями, представляющими собой магний стеарат и очищенный тальк, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

a) отбирают 5 кг таурина и просеивают его через сито № 40;

b) отбирают 2 кг рацеметионина и просеивают его через сито № 40;

c) отбирают 0,030 кг магния стеарата и просеивают его через сито № 100;

d) отбирают 0,020 кг очищенного талька и просеивают его через сито № 100;

e) смешивают материалы, полученные на стадиях a)-d), в течение 30 мин;

f) проверяют капсульную расфасовочную машину;

g) заполняют капсулами пластины на 300 капсул;

h) заполняют пластины 223 г порошка, полученного на стадии e), для 300 капсул;

i) проверяют в процессе 300 капсул, заполненных на стадии h); герметизируют надлежащим образом;

j) вдавливают капсулы, полученные на стадии i);

k) фиксируют капсулы, вдавленные на стадии i), при этом предельный вес отдельной капсулы для 20 капсул +/- 3%, предельный вес 20 капсул +/- 2%, время распадаемости капсул, полученных на стадии j), составляет не более чем 10 мин;

l) полируют капсулы, полученные на стадии k);

m) наносят полосы на капсулы, полученные на стадии l).

7. Способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени по п.1 в форме гранул, содержащих таурин и рацеметионин вместе с наполнителями, представляющими собой магния стеарат, кукурузный крахмал, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, поливинилпирролидон, изопропиловый спирт, очищенный тальк, натрия крахмала гликолят и кросповидон, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

a) взвешивают таурин, рацеметионин и наполнители в необходимых количествах;

b) затем все материалы, взвешенные на стадии a), упаковывают в отдельные полиэтиленовые пакеты с дозировочной этикеткой и контейнеры с маркировкой;

c) материалы, дозированные на стадии b), переносят в дозировочную емкость;

d) просеивают отдельно требуемые количества таурина, рацеметионина, кукурузного крахмала, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и собирают каждое вещество в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;

e) загружают материалы, просеянные на стадии d), в высокоскоростной смеситель-гранулятор (RMG) и перемешивают в течение 15 мин при 100 об./мин;

f) получают связующий раствор в чистой емкости из нержавеющей стали с применением поливинилпирролидона (PVPK-30) и изопропилового спирта посредством непрерывного перемешивания с получением однородной пасты;

g) после завершения сухого смешивания на стадии e) начинают добавлять пасту, полученную на стадии f), в RMG с мешалкой при 75 об./мин и выключенном чоппере в течение 5 мин; останавливают RMG и собирают материал, прилипший ко внутренней стенке RMG и мешалке;

h) закрывают крышку RMG и начинают смешивание при скорости 75 об./мин и выключенном чоп-

пере в течение 5 мин с образованием комков полученных материалов; обеспечивают смешивание с помощью запуска мешалки при 75 об./мин и включают чоппер на 2 мин с получением гранул;

i) высушивают воздухом гранулы, полученные на стадии h), в сушилке с псевдоожиженным слоем в течение 5 мин;

j) высушивают гранулы, полученные на стадии i), при температуре воздуха на входе $60 \pm 5^\circ\text{C}$;

k) собирают гранулы после завершения каждого цикла высушивания;

l) продолжают высушивание гранул до достижения предела обнаружения (LOD) гранул, составляющего не более чем 5,0% вес./вес. при 105°C ;

m) просеивают гранулы, высушенные на стадии l), через сито № 16 (SS) и собирают гранулы в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;

n) измельчают оставшиеся на сите после стадии m) негабаритные гранулы через сито SS 1,2 мм с прямым направлением при 1500 об./мин; собирают измельченные гранулы в чистый контейнер, выстланный полиэтиленовым пакетом;

o) просеивают отдельно очищенный тальк, магния стеарат, натрия крахмала гликолят и кросповидон через сито № 60 и собирают в отдельный двойной полиэтиленовый пакет;

p) переносят сухие просеянные и размолотые гранулы из стадий m) и n) в восьмигранный смеситель и добавляют натрия крахмала гликолят и очищенный тальк, кросповидон, магния стеарат, просеянные на стадии o), в восьмигранный смеситель; закрывают крышку смесителя и запускают его на 15 мин при 15 об./мин;

q) добавляют магния стеарат, просеянный на стадии o), в восьмигранный смеситель; закрывают крышку смесителя и запускают его на 3 мин при 15 об./мин.

8. Способ получения синергетической фармацевтической композиции для лечения заболеваний печени по п.1 в форме сиропа, содержащего таурин и рацеметионин вместе с наполнителями, представляющими собой шоколадную эссенцию Бурбон, ванильную эссенцию, медовую эссенцию, тетразин желтого цвета, сорбит, сульфаметоксипиридазин (SMP), натрийпропилпарабен (SPP), натрия бензоат, бронопол, натрия карбоксиметилцеллюлозу (натрия СМС), сахарозу, лимонную кислоту и воду, при этом способ предусматривает следующие стадии, на которых:

a) отбирают 20 л деминерализованной воды, нагревают при 20°C , затем добавляют при непрерывном перемешивании сахарозу до полного растворения сахарозы;

b) добавляют 0,100 кг сульфаметоксипиридазина (SMP), 0,020 кг натрийпропилпарабена (SPP), 0,100 кг натрия бензоата, 0,025 кг бронопола при непрерывном добавлении 0,200 кг натрия карбоксиметилцеллюлозы (натрия СМС) и 0,100 кг лимонной кислоты;

c) затем нагревают полученное до кипения;

d) добавляют при перемешивании 20 л сорбита;

e) наполняют основной резервуар полученным, затем выдерживают его при комнатной температуре;

f) растворяют при перемешивании 6,750 кг L-таурина в деминерализованной воде до полного растворения, затем фильтруют полученное и добавляют его в основной резервуар;

g) растворяют при перемешивании 2,500 кг рацеметионина в 10 л деминерализованной воды до полного растворения, затем фильтруют полученное и добавляют его в основной резервуар;

h) растворяют при перемешивании 10 г тетразина желтого цвета в 5 л деминерализованной воды до полного растворения, затем фильтруют полученное и добавляют его в основной резервуар;

i) растворяют 300 мл шоколадной эссенции Бурбон, 30 мл ванильной эссенции и 20 мл медовой эссенции, смешивают полученное и добавляют в основной резервуар;

j) доводят объем основного резервуара до 100 л с помощью добавления деминерализованной воды;

k) регулируют pH от 4,00 до 5,00;

l) фильтруют весь объем и хранят его с этикеткой "Готово к наполнению".



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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