

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202193083** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2022.04.05**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.05.27**

(51) Int. Cl. *A61P 19/02* (2006.01)  
*A61K 31/201* (2006.01)  
*A61K 31/231* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)  
*A61P 1/02* (2006.01)  
*A61K 9/06* (2006.01)

---

**(54) КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ЦЕТИЛИРОВАННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТРИТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ СУСТАВОВ**

---

(31) **102019000007326**

(32) **2019.05.27**

(33) **IT**

(86) **PCT/IB2020/055028**

(87) **WO 2020/240438 2020.12.03**

(71) Заявитель:

**АЛЕСКО С.Р.Л.; ФАРМАНУТРА  
С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:

**Лакорте Андреа, Тарантино  
Джермано, Брилли Элиза (IT)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к композиции, включающей смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и антиоксиданта с пониженным содержанием в массовых процентах, причем указанная композиция пригодна для использования в способах лечения артрита и воспалительных суставных и скелетно-мышечных болей. Кроме того, изобретение относится к композиции, включающей смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и, возможно, антиоксиданта, причем указанная композиция предназначена для использования в способах лечения для защиты слизистой оболочки желудка и для регулирования уровней глюкозы в крови. Наконец, изобретение относится к способу получения указанной по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и получения композиций, включающих указанные цетилированные жирные кислоты и указанный антиоксидант.

---

**A1**

**202193083**

**202193083**

**A1**

## КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ЦЕТИЛИРОВАННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ АРТРИТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ СУСТАВОВ

Изобретение относится к композиции, включающей смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и антиоксиданта с пониженным содержанием в процентах по массе (например, LIPOCET™), причем указанная композиция подходит для применения в способах лечения артрита и воспалительной суставной и скелетно-мышечной боли. Кроме того, изобретение относится к композиции, включающей смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и, возможно, антиоксиданта, причем указанная композиция предназначена для применения в способах лечения для защиты слизистой оболочки желудка и для регулирования уровня глюкозы в крови. Наконец, изобретение относится к способу получения указанной по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и получения композиций, включающих указанные цетилированные жирные кислоты и указанный антиоксидант.

Композиции, содержащие смеси цетилированных жирных кислот, и их применение в лечении артрита и воспаления суставов известны в уровне техники. Например, в патентных документах WO2004/084829 A2 и WO2017/029580 A1 описаны композиции, содержащие цетилированные жирные кислоты и, возможно, смеси токоферолов, такие как антиоксиданты, содержащиеся в массовых %, составляющих от 1% до 5% по отношению к общей массе композиций.

Документ MAREN S. FRAGALA ET AL: "Influences of a dietary supplement in combination with an exercise and diet regimen on adipocytokines and adiposity in women who are overweight", EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 105, no. 5, представляет собой исследование, направленное на изучение того, вызывает ли введение смеси модифицированной целлюлозы и цетилированных жирных кислот (Trisynex® капсула Imagenetix) субъекту во время 8-недельного плана потери веса (с диетой и физическими упражнениями) более значительную потерю массы и жира у субъекта по сравнению с одними физическими упражнениями и с одной диетой. Уровень инсулина в сыворотке натошак снижаются, но нет никакой разницы между

группами, получавшими или не получавшими цетилированные жирные кислоты и модифицированную целлюлозу.

Международная патентная заявка WO 00/64436 A1 относится к композиции для применения при лечении боли, заболеваний и симптомов первичного билиарного цирроза, аутоиммунного гепатита или инсулинозависимого диабета, посредством введения цетилмиристолеата (цетилированной миристолеиновой кислоты). В примере 1 описаны кишечнорастворимые капсулы, содержащие 400 мг цетилмиристолеата, 550 мг оливкового масла первого отжима и 50 мг лецитина.

Международная патентная заявка WO 2017/029580 A1 относится к смеси, содержащей цетилмиририлат (цетилированную миристиновую кислоту) и цетилолеат (цетилированную олеиновую кислоту) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Техническая проблема, рассматриваемая и решаемая изобретением, заключается в создании композиций, включающих улучшенные по отношению к известным композициям цетилированные жирные кислоты, которые эффективны при лечении артрита и воспалительных заболеваний суставов и опорно-двигательного аппарата, а также в защите слизистой оболочки желудка и в регуляции уровня глюкозы в крови, не имеют побочных эффектов, хорошо переносятся, стабильны с течением времени в отношении действия окислителей и, кроме того, экономически выгодны для производства.

С целью преодоления указанных технических проблем, в изобретении предложены композиции (фармацевтические композиции, композиции медицинских устройств, новые пищевые продукты (пищевые продукты или пищевые продукты специального медицинского назначения (FSMP) или медицинские пищевые продукты), пищевые добавки или косметические композиции, кратко: композиции согласно изобретению), содержащие по меньшей мере одну цетилированную жирную кислоту или смесь цетилированных жирных кислот и, возможно, по меньшей мере один антиоксидант (например, LIPOSET™).

Присутствие антиоксиданта делает композиции согласно изобретению стабильными с течением времени, с учетом того, что титр активного ингредиента (цетилированные жирные кислоты) остается практически неизменным с течением времени, защищая цетилированные жирные кислоты от действия окислителей. Следовательно, присутствие антиоксиданта делает композиции согласно изобретению выгодными в отношении эффективности, транспортировки, хранения, а также времени

и режима хранения с момента первого вскрытия упаковки, содержащей композицию согласно изобретению.

Кроме того, присутствие антиоксиданта с меньшим содержанием в массовых % по отношению к композициям на основе цетилированных жирных кислот известного уровня техники делает композицию согласно изобретению экономически выгодной для получения в больших масштабах (то есть использование меньшего количества антиоксиданта) и хорошо переносимой, например, также при введении детям.

Указанные композиции согласно изобретению (например, LIPOCET™) обладают способностью эффективно и быстро лечить симптомы или расстройства суставного и/или мышечного типа, такие как заболевания, симптомы или расстройства, перечисленные от (i) до (vi) ниже в данном описании.

Кроме того, указанные композиции согласно изобретению обладают способностью (i.i) защищать слизистую оболочку желудка, (i.ii) лечить диабет и (i.iii) лечить заболевания и/или расстройства, отличные от диабета, возникающие вследствие высокого уровня глюкозы в крови или связанные с этим уровнем.

Наконец, в изобретении предложены первый способ получения указанной по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и второй способ получения указанных композиций согласно изобретению, включающих указанную по меньшей мере одну цетилированную жирную кислоту или смесь цетилированных жирных кислот (полученных с помощью указанного первого способа) и антиоксидант (например, LIPOCET™).

Указанные способы просты в применении и экономически выгодны.

Кроме того, указанный первый способ - путем комбинированного применения потока инертного газа на всем протяжении стадии образования сложных эфиров и вакуумной программы в камере реактора только в последней части стадии образования указанного сложного эфира - предпочтительно позволяет осуществить полную конверсию кислот и отличный выход производства сложных эфиров в простых и экономичных условиях работы.

Наконец, указанный первый способ обеспечивает получение цетилированных жирных кислот, которые в основном не содержат следов катализатора и, таким образом, безопасны для здоровья и хорошо переносятся субъектами, которым они вводятся.

Эти и другие цели, которые будут ясны из приведенного ниже подробного описания, достигаются с помощью композиций, смесей и способов по данному

изобретению благодаря техническим признакам, заявленным в прилагаемой формуле изобретения.

#### Подробное описание изобретения

В результате интенсивной исследовательской деятельности заявитель разработал инновационные композиции (например, LIPOCET™), их использование как в терапевтических так и в не терапевтических методах лечения, а также способы их получения, о чем подробно сообщается в данном описании.

На фиг. 1, 2 и 3 показана установка для осуществления первого способа получения (а) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот.

На фиг. 4a-4b-4c показаны анализы IL6 в клеточных культурах для рассматриваемых композиций согласно экспериментальной части 3.

На фиг. 5a-5b-5c показаны анализы LTC4 в клеточных культурах для рассматриваемых композиций согласно экспериментальной части 3.

На фиг. 6a-6b-6c показаны анализы PGE2 в клеточных культурах для рассматриваемых композиций согласно экспериментальной части 3.

Предметом данного изобретения является композиция (коротко, композиция согласно изобретению) (например, LIPOCET™), включающая (I) и, возможно, (II), в которой:

(I) представляет собой смесь (коротко, смесь согласно изобретению), содержащую или, альтернативно, состоящую из:

(a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты (или смеси цетилированных жирных кислот), где указанная жирная кислота имеет количество атомов углерода от C6 до C21, предпочтительно от C8 до C18, более предпочтительно от C14 до C18, и она может быть насыщенной или ненасыщенной, и, возможно,

(b) по меньшей мере одного антиоксиданта, с содержанием в массовых % от 0,001% до 0,5% или от 0,001% до 0,4% или от 0,001% до 0,3% или от 0,001% до 0,2% или от 0,001% до 0,1% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,005% до 0,1%, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%; и

(II) представляет собой по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевого или фармацевтического сорта.

Композиция согласно изобретению может представлять собой фармацевтическую композицию, композицию для медицинского устройства, новый пищевой продукт

(пищевой продукт или напиток или пищевой продукт/напиток специального медицинского назначения (FSMP) или медицинское питание) (например, LIPOCET™) или диетическую добавку или композицию нового пищевого продукта или диетической добавки или косметической композиции.

В предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению включает (I) смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из:

указанной (a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты (или смеси цетилированных жирных кислот), где жирная кислота представляет собой C6-C21, C8-C18 или C14-C18 и она является насыщенной или ненасыщенной, и

указанного (b) по меньшей мере одного антиоксиданта с содержанием 0,001%-0,5% или от 0,001% до 0,4%, от 0,001% до 0,3% или от 0,001% до 0,2% или от 0,001% до 0,1% или 0,005%-0,1% или 0,01%-0,08% по массе по отношению к общей массе композиции.

Указанная (a) по меньшей мере одна цетилированная жирная кислота (или смесь цетилированных жирных кислот) представляет собой жирную кислоту, этерифицированную цетиловым спиртом (1-гексадеканол,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{OH}$ ) или смесь жирных кислот, этерифицированных цетиловым спиртом.

Предпочтительно, жирная кислота (a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты выбрана из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из: лауриновой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты, эйкозановой кислоты и их смесей; более предпочтительно указанная (a) по меньшей мере одна цетилированная жирная кислота представляет собой смесь цетилированных жирных кислот, содержащую или, альтернативно, состоящую из смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты; еще более предпочтительно указанная (a) по меньшей мере одна цетилированная жирная кислота представляет собой смесь цетилированных жирных кислот, содержащую или, альтернативно, состоящую из цетилированной миристиновой кислоты, цетилированной олеиновой кислоты, цетилированной линолевой кислоты и цетилированной пальмитиновой кислоты.

Согласно воплощению композиции данного изобретения, содержащей (a), (b) и (c)-LIPOCET™ (согласно любому из описанных воплощений), смесь жирных кислот содержит или, альтернативно, состоит из:

- (a1) миристиновой кислоты: от 30% до 55%, предпочтительно от 35% до 50%, более предпочтительно примерно 41%;

- (a2) олеиновой кислоты: от 35% до 60%, предпочтительно от 40% до 55%, более предпочтительно примерно 46%;

- (a3) линолевой кислоты: от 3% до 12%, предпочтительно от 5% до 10%, более предпочтительно примерно 8%;

- (a4) пальмитиновой кислоты: от 1% до 8%, предпочтительно от 2% до 6%, более предпочтительно примерно 3%;

- (a5-a9) различных жирных кислот (не миристолеиновая кислота): от 1% до 4%, предпочтительно от 1,5% до 3%, более предпочтительно примерно 1,8%; при этом % составляют массовые % по отношению к общей массе жирных кислот от a1 до a9.

В одном из воплощений указанная (a) содержит смесь цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты при условии, что указанная (a) не содержит цетилированную миристолеиновую кислоту, в частности, когда композиция согласно изобретению предназначена для применения в способах лечения артрита и воспалительных суставных и опорно-двигательных болей.

В другом воплощении указанная (a) содержит смесь цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, которая может также содержать цетилированную миристолеиновую кислоту, в частности, когда композиция согласно изобретению предназначена для применения в способах лечения для защиты слизистой оболочки желудка и регулирования уровня глюкозы в крови.

Миристиновая кислота представляет собой тетрадекановую кислоту ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$ ), насыщенную жирную кислоту с 14 атомами углерода, присутствующую в производных молока (сливочное масло, сливки и сыр), кокосовом масле, пальмоядровом масле и в некоторых специях (мускатный орех). Миристиновая кислота, используемая в изобретении, может быть, например, выбрана из числа кислот с 99% CAS 544-63-8 (EINECS 208-875-2), имеющих состав, % (GLC): лауриновая кислота C12:0 - ниже или равно 1; миристиновая кислота C14:0 - выше или равно 99%; пальмитиновая кислота C16:0 - ниже или равно 1.

Олеиновая кислота представляет собой цис-9-октадеценую кислоту ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ ), мононенасыщенную карбоновую кислоту с 18 атомами углерода, и является наиболее распространенным компонентом большинства растительных масел.

Олеиновая кислота, используемая в изобретении, может быть, например, выбрана из числа тех, в которых по меньшей мере 78% составляет олеиновая кислота CAS 112-80-1 (EINECS 204-007-1), с составом в % (GLC), например: [лауриновая кислота + миристиновая кислота] C12:0+C14:0 - ниже или равно 0,5; олеиновая кислота C18:1 - выше или равно 78%; линолевая кислота C18:2 - ниже или равно 15, и другие C18:3 - ниже или равно 1.

Цетиловый спирт (1-гексадеканол), используемый в изобретении, может быть, например, выбран из тех, которые соответствуют CAS 36653-82-4 (EINECS 253-149-0).

Предпочтительно, когда указанная (а) содержит или состоит из смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, молярное отношение между цетилированной миристиновой кислотой и цетилированной олеиновой кислотой составляет от 4:1 до 1:1, предпочтительно оно составляет от 3:1 до 1,5:1, более предпочтительно оно составляет  $(2,0 \pm 0,2):1$ .

В предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению содержит смесь (I), содержащую или, альтернативно, состоящую из:

(а) смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, предпочтительно в молярном отношении 4:1-1:1 или 3:1-1,5:1 или предпочтительно  $(2,0 \pm 0,2):1$ , и

(b) по меньшей мере одного антиоксиданта с содержанием 0,001%-0,5% по массе или от 0,001% до 0,3% или от 0,001% до 0,2% или от 0,001% до 0,1% или 0,005%-0,1% или предпочтительно 0,01%-0,08% по отношению к общей массе композиции.

Антиоксидант, содержащийся в композиции согласно изобретению вместе с (а) и, возможно, с (с), может представлять собой любой антиоксидант, рассматриваемый специалистом в данной области техники как пригодный для использования в фармацевтических композициях, композициях для медицинских устройств, новых пищевых продуктах (пищевых продуктах), добавках или косметических композициях для целей, представленных в данном описании.

Антиоксиданты часто добавляют в продукты, преимущественно содержащие жиры, чтобы задержать развитие прогорклости, которая начинается в присутствии кислорода. Природные антиоксиданты включают флавоноиды, полифенолы, аскорбиновую кислоту (витамин С) и токоферолы (витамин Е). Синтетические антиоксиданты включают бутилгидроксианизол (ВНА), бутилгидрокситолуол (ВНТ) и этоксихинолин.



Предпочтительно, указанный (b) по меньшей мере один антиоксидант выбирают из группы, включающей или, альтернативно, состоящей из: трет-бутил-гидрохинона (TBHQ), AperoXid®TLA (как определено в данном изобретении), токоферола (например, токоферилацетата) или смеси токоферолов, природного экстракта розмарина, масла зародышей пшеницы (*Triticum vulgare*), бутилированного гидрокситолуола и их смесей; более предпочтительно (b) представляет собой трет-бутил-гидрохинон (TBHQ).

Трет-бутилгидрохинон (TBHQ или третичный бутилгидрохинон) используют в пищевой промышленности в качестве консерванта для ненасыщенных растительных масел и многих пищевых животных жиров. TBHQ разрешен в качестве пищевой добавки в Европейском Союзе с допустимым суточным потреблением (ADI) 0,7 мг / кг массы тела и идентифицируется кодом E319.

AperoXid®TLA (зарегистрированный товарный знак) является торговым названием антиоксиданта, эффективного в борьбе с явлением прогорклости жира, используемого, например, в косметической области. AperoXid®TLA представляет собой смесь, включающую токоферол ((±)-α-токоферол) 10 - 15 %, лецитин > 50 %, аскорбилпальмитат 8 - 10 % (сложный эфир, образованный аскорбиновой кислотой и пальмитиновой кислотой, создающей жирорастворимую форму витамина C) и лимонную кислоту < 1 % (наименование INCI: лецитин, токоферол ((±)-α-токоферол), аскорбилпальмитат, лимонная кислота; номер CAS: 8002-43-5, 10191-41-0, 137-66-6, 77-92-9).

В предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению включает смесь (I), содержащую или, альтернативно, состоящую из:

указанной (a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты (или смеси цетилированных жирных кислот), где жирная кислота представляет собой C6-C21, C8-C18 или C14-C18 и она является насыщенной или ненасыщенной, и

(b) трет-бутилгидрохинона (TBHQ), с содержанием 0,001%-0,5% или от 0,001% до 0,3% или от 0,001% до 0,2% или от 0,001% до 0,1% или 0,005%-0,1% или 0,01%-0,08% по массе по отношению к общей массе композиции.

В более предпочтительном воплощении композиция согласно изобретению включает смесь (I), содержащую или, альтернативно, состоящую из:

(a) смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты с молярным отношением 3:1-1,5:1, предпочтительно (2,0+0,2):1, и

(b) трет-бутилгидрохинона (TBHQ) с содержанием по массе 0,01%-0,08% по отношению к общей массе композиции.

В другом воплощении, помимо (а) и, возможно, (b), смесь (I) согласно изобретению дополнительно содержит (с) растительное масло.

Предпочтительно, указанное (с) растительное масло выбрано из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из оливкового масла, подсолнечного масла, кукурузного масла или их смесей с высоким содержанием олеиновой кислоты, любого растительного масла с высоким содержанием олеиновой кислоты или кукурузного масла и их смесей. Преимущественно, (с) представляет собой оливковое масло. Содержание по массе олеиновой кислоты и/или олеинов в указанном масле составляет от 55% до 95%, предпочтительно от 60% до 90%, еще более предпочтительно от 65% до 85%, например, от 70% до 80%.

В предпочтительном воплощении смесь (I) согласно изобретению содержит или, альтернативно, состоит из:

- указанной (а) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты (или смеси цетилированных жирных кислот), предпочтительно смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, с содержанием в массовых % от 50% до 90% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 60% до 85%, более предпочтительно от 70% до 80%;

- указанного (b) по меньшей мере одного антиоксиданта, предпочтительно трет-бутилгидрохинона (ТВНҚ), с содержанием в массовых % от 0,001% до 0,5% или от 0,001% до 0,3% или от 0,001% до 0,2% или от 0,001% до 0,1% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,005% до 0,1%, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%; и

- указанного (с) растительного масла, предпочтительно оливкового масла, с содержанием в массовых % от 9,5% до 50% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 14,5% до 40%, более предпочтительно от 19,5% до 30%.

В предпочтительном воплощении смесь (I) согласно изобретению содержит или, альтернативно, состоит из:

- (а) смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты с молярным отношением 4:1-1:1 или 3:1-1,5:1, предпочтительно (2,0±0,2):1; предпочтительно с содержанием в массовых %, составляющим от 60% до 85% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 70% до 80%;

- (b) трет-бутилгидрохинона (ТВНҚ) с содержанием в массовых %, составляющим от 0,005% до 0,1% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,01% до 0,08%; и

- (с) оливкового масла с содержанием в массовых %, составляющим от 14,5% до 40% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 19,5% до 30%.

В более предпочтительном воплощении смесь (I) согласно изобретению содержит или, альтернативно, состоит из:

- (а) смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты с молярным соотношением  $(2,0 \pm 0,2):1$  и с содержанием в массовых %, составляющим от 70% до 80%;

- (b) трет-бутилгидрохинона (ТВНҚ) с содержанием в массовых %, составляющим от 0,01% до 0,08% по отношению к общей массе композиции; и

- (с) оливкового масла с содержанием в массовых %, составляющим от 19,5% до 30% по отношению к общей массе композиции.

Предметом данного изобретения являются композиции согласно изобретению, указанные в данном описании (например, LIPOCET™), включающие: (I) смесь согласно изобретению, содержащую или состоящую из (а) и (b) и, возможно, (с) (как определено выше), и, возможно, (II) по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевого или фармацевтического сорта, причем указанные композиции предназначены для использования в качестве лекарственного средства при введении, в терапевтически эффективном количестве, нуждающемуся в этом субъекту.

Предметом данного изобретения являются композиции согласно изобретению (например, LIPOCET™), содержащие (а) и (b) и, возможно, (с) (согласно всем воплощениям, указанным в данном описании) для использования в способе профилактической и/или лечебной и/или симптоматической терапии заболеваний, симптомов или расстройств, таких как (i) ревматоидный артрит воспалительного и невоспалительного происхождения, в частности остеоартроз; (ii) воспалительные состояния суставов, отличные от ревматоидного артрита; (iii) псориаз, волчанка, заболевания пародонта или сердечно-сосудистые или сердечные заболевания; (iv) посттравматические заболевания костно-суставного и опорно-двигательного аппарата, включая травмы, связанные со спортом, например пубалгию или спортивную пубалгию (пубалгия относится к хронической боли в животе и паху); (v) дегенеративные заболевания суставов, предпочтительно остеоартрит, гонартроз, коксартроз и/или (vi) воспалительные/травматические состояния, связанные с сухожилием и мышцами, при введении нуждающемуся в этом субъекту.

Предпочтительно, композиции согласно изобретению для применения в способе лечения заболеваний или расстройств от (i) до (vi), как указано выше, включают (I) смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из:

(a) содержащие или состоящие из смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты с молярным отношением 3:1-1,5:1, предпочтительно  $(2,0 \pm 0,2):1$ , и

(b) трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ) с содержанием по массе 0,01%-0,08% по отношению к общей массе композиции.

Предпочтительно, композиции согласно изобретению для применения в способе лечения заболеваний или расстройств от (i) до (vi), как указано выше, содержат (I) смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из:

- (a) смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты с молярным отношением  $(2,0 \pm 0,2):1$  и с содержанием в массовых % от 70% до 80%;

- (b) трет-бутилгидрохинона (ТВНҚ) с содержанием в массовых %, составляющим от 0,01% до 0,08% по отношению к общей массе композиции; и

- (c) оливкового масла с содержанием в массовых %, составляющим от 19,5% до 30% по отношению к общей массе композиции.

Указанные композиции согласно изобретению для применения в способе лечения заболеваний, симптомов или расстройств, перечисленных в (i) - (vi), как определено выше, вводят указанному субъекту предпочтительно через местный или трансдермальный путь; более предпочтительно по местному пути. Предпочтительно, цетилированные жирные кислоты от (a1) до (a7), содержащиеся в смеси (a), имеют молекулярную массу, составляющую от 420 Да до 510 Да. Этот диапазон молекулярной массы позволяет смеси (a) и, таким образом, композиции согласно изобретению эффективно преодолевать кожный барьер (кожу), облегчая ее поглощение через местный путь.

Альтернативно указанные композиции согласно изобретению для применения в способе лечения заболеваний, симптомов или расстройств, перечисленных в (i) - (vi), как определено выше, вводят указанному субъекту предпочтительно пероральным путем.

Предметом данного изобретения являются композиции согласно изобретению (например, LIPOCET™), содержащие (a) и (b) и, возможно, (c) (согласно всем воплощениям, приведенным в данном описании) для применения в способе профилактической и/или лечебной и/или симптоматической терапии (i.i) симптомов

и/или расстройств, обусловленных или связанных с повреждением слизистой оболочки желудка (лечение для защиты слизистой оболочки желудка), (i.ii) диабета и расстройств или симптомов, возникающих из диабета или связанных с диабетом, (i.iii) заболеваний и/или расстройств, отличных от диабета, возникающих из или связанных с высоким уровнем глюкозы в крови, при введении нуждающемуся субъекту.

Указанные (i.i) симптомы или расстройства, обусловленные или связанные с повреждением слизистой оболочки желудка (защита слизистой оболочки желудка), выбирают из группы, включающей или, альтернативно, состоящей из: язвы желудка, гастроэзофагеального рефлюкса (GERD), изжоги.

Преимущественно эффективную и длительную защиту слизистой оболочки желудка, проявляемую применением композиции согласно изобретению на крысах, наблюдали *in vivo* у крыс. Известно, что слизистая оболочка желудка оказывает барьерное действие и состоит из слоя слизистой оболочки около 0,2 мм, который покрывает слизистую мембрану желудка. Целью этого барьера является защита эпителия желудка от повреждающего действия HCl, продуцируемого пристеночными клетками желудка. Он возникает благодаря продуцированию клетками поверхности желудка капель высокомолекулярного (следовательно, очень вязкого) мукопротеина и благодаря продуцированию бикарбоната.

Таким образом, предметом изобретения является композиция (см. таблицу 2 или образцы 2-6) для использования в способе (профилактической и/или лечебной) терапии расстройства или симптома, обусловленного или связанного с повреждением слизистой оболочки желудка, выбранного из группы, включающей или, альтернативно, состоящей из: язвы желудка, гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭРБ), изжоги.

Указанные (i.iii) заболевания и/или расстройства, отличные от диабета, обусловленные или связанные с высоким уровнем глюкозы в крови, выбирают из группы, включающей или, альтернативно, состоящей из: гипергликемии, хронических заболеваний печени, ожирения.

Преимущественно было установлено, что посредством введения *in vivo* крысам композиции согласно изобретению, например композиции образца 4, в высоких дозах, например в дозах выше 1600 мг/кг, уровень глюкозы в крови крыс, подвергнутых этому воздействию, статистически значимо снижается.

Таким образом, предметом данного изобретения является композиция (см. таблицу 2 или образцы 2-6) для использования в способе лечения диабета или заболевания и/или расстройства, отличного от диабета, обусловленного или связанного

с высоким уровнем глюкозы в крови, например, в случае гипергликемии, хронических заболеваний печени и ожирения.

Указанные композиции согласно изобретению для использования в способе лечения заболеваний, симптомов или расстройств, перечисленных в (i.i) - (i.iii), как определено выше, вводят указанному субъекту предпочтительно пероральным путем.

Предпочтительно, композиции согласно изобретению для применения в способе лечения заболеваний или расстройств от (i.i) до (i.iii), как указано выше, содержат (I) смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из:

(a) смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, предпочтительно в молярном отношении 4:1-1:1 или 3:1-1,5:1 или предпочтительно  $(2,0 \pm 0,2):1$ , и

(b) трет-бутилгидрохинона (ТВНҚ) с содержанием 0,01%-0,08% по массе по отношению к общей массе композиции.

Композиции согласно изобретению могут быть приготовлены в жидкой форме, такой как раствор, двухфазная жидкая система или эмульсия, суспензия, сироп, спрей, мазь, масло или напиток или, альтернативно, в полутвердой форме, такой как гель, мягкий гель, крем, пена, или, альтернативно, в твердой форме, такой как порошок, распылительный порошок (распылительной сушки), гранулы, микрогранулы, хлопья, агрегаты, защечные растворимые палочки, таблетки, шипучие таблетки, капсулы, суппозитории, батончики или пищевые продукты и эквивалентные формы, известные специалисту в данной области техники.

Например, композиции согласно изобретению могут быть приготовлены для перорального применения в виде капсул, включающих (a) смесь цетилированных жирных кислот согласно изобретению, (b) по меньшей мере один антиоксидант с содержанием в % согласно изобретению и эксципиенты, такие как, например, желатин, глицерин и/или консерванты (например, LIPOCET™). В одном из воплощений композиция представляет собой композицию в виде 300 мг капсул из бычьего желатина.

Преимущественно, когда композиция согласно изобретению предназначена для перорального применения, она приготовлена в твердой или жидкой форме, более предпочтительно в форме капсул или масла или порошка или распылительного порошка (распылительной сушки) или распылительной жидкости или напитка или пищевых продуктов.

Преимущественно, когда композиция согласно изобретению предназначена для местного применения, она приготовлена в полутвердой форме, более предпочтительно в виде крема или геля.

Преимущественно, когда композиция согласно изобретению предназначена для трансдермального применения, она приготовлена в форме, подходящей для нанесения с помощью пластыря.

Предметом данного изобретения являются способы лечения заболеваний, симптомов или расстройств, перечисленных выше в (i) - (vi), предпочтительно посредством введения местным или трансдермальным или пероральным путем или, альтернативно, для лечения заболеваний, симптомов или расстройств, перечисленных выше в (i.i) - (i.iii), предпочтительно посредством перорального введения, субъекту, нуждающемуся в эффективном количестве одной из композиций согласно изобретению, содержащей (a), или (a) и (b), или (a) и (b) и (c), описанные в данном описании.

Соответствующий состав композиции согласно изобретению зависит, например, от состояния, которое необходимо лечить/предотвращать, от тяжести и течения состояния, от того факта, вводят ли композицию в профилактических или терапевтических целях, предшествующей терапии, клинической истории пациента и реакции на композицию и по усмотрению лечащего врача.

Когда композицию согласно изобретению вводят путем местного применения, количество вводимой композиции составляет примерно от 1 до 15 мг/кг массы тела указанного субъекта в сутки, предпочтительно 3-10 мг/кг, более предпочтительно 5-8 мг/кг. Кроме того, композицию согласно изобретению, например крем или гель, наносят путем местного применения на область от 1 см до 25 см в диаметре на обрабатываемой области, в зависимости от рассматриваемой анатомической области (например, пальцы: 3 см, спина: 20 см).

Когда композицию согласно изобретению вводят пероральным путем, количество вводимой композиции составляет примерно от 100 мг/кг до 5000 мг/кг массы тела указанного субъекта в сутки, предпочтительно от 200 мг/кг до 4500 мг/кг, более предпочтительно от 300 мг/кг до 4000 мг/кг.

Композицию согласно изобретению соответствующим образом вводят субъекту всю сразу или при нескольких обработках.

Композиция может быть введена в качестве однократного лечения или в комбинации с другими композициями или методами лечения (то есть в качестве коадьюванта), полезными для профилактического и/или лечебного и/или

симптоматического лечения заболеваний, симптомов и/или расстройств, перечисленных в (i) - (vi) и/или перечисленных в (i.i) - (i.iii), как описано в данном описании.

Предметом данного изобретения является нетерапевтическое применение композиции согласно изобретению, содержащей (a), или (a) и (b), или (a) и (b) и (c), для защиты слизистой оболочки желудка, при этом указанная композиция предпочтительно приготовлена для перорального применения.

Композиция согласно изобретению защищает слизистую оболочку желудка таким образом, чтобы предотвратить ее повреждение и, таким образом, возникновение нарушений, связанных с желудочной областью, таких как, например, язва желудка, гастроэзофагеальный рефлюкс (GERD), изжога.

В контексте изобретения выражение «субъекты» используется для обозначения людей или животных (например, домашних животных, таких как собаки или кошки или другие млекопитающие). Предпочтительно, композиции согласно изобретению предназначены для использования в способах лечения людей.

Выражение «способ лечения» в контексте изобретения используется для обозначения действия, включающего введение вещества или смеси веществ или их комбинации с целью устранения, уменьшения/снижения или предотвращения патологии или заболевания и его симптомов или расстройств.

Выражение «медицинское устройство» в контексте изобретения используется в соответствии со значением, установленным Итальянским законодательным декретом No. 46 от 24 февраля 1997 года (или в соответствии с новым Регламентом по медицинским изделиям (ЕС) 2017/745 (MDR)), то есть оно указывает на вещество или другой продукт, используемый отдельно или в сочетании, предназначенный производителем для применения у людей для диагностики, профилактики, контроля, терапии или ослабления заболевания, причем этот продукт не оказывает основного действия в организме человека или на организм человека, для которого он предназначен, ни с использованием фармакологических или иммунологических средств, ни с помощью метаболического процесса, но его функция может быть коадьювирована такими средствами.

Композиции согласно изобретению возможно содержат (II) по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевого или фармацевтического сорта, такую как вещество, лишенное терапевтической активности, пригодное для фармацевтического или пищевого использования, такое как, например, разбавители, растворители (например, вода, глицерин, этиловый спирт), солюбилизаторы, загустители,



подсластители, антикомкователи, усилители вкуса, красители, смазочные материалы, поверхностно-активные вещества, противомикробные препараты, антиоксиданты, консерванты, стабилизирующие рН буферы, подкислители и все вспомогательные вещества, известные специалисту в данной области.

Помимо указанных (а), (b) и, возможно, (с), композиции согласно изобретению могут дополнительно содержать другие активные компоненты, такие как, например, противовоспалительные средства, пробиотики, антациды, продукты для лечения суставных и/или мышечных расстройств, витамины групп В и Е, минеральные соли, болеутоляющие средства, фолиевую кислоту или фолаты, ментол, глюкозамин, хондроитин, метилсульфонилметан (MSM), эфирные масла.

Если не указано иное, указание на то, что композиция «содержит» один или более компонентов или веществ, означает, что могут присутствовать другие компоненты или вещества помимо того или тех, которые указаны конкретно.

Если не указано иное, выражение о том, что композиция включает компонент в количестве, «составляющем от  $x$  до  $y$ » используют для указания того, что указанный компонент может присутствовать в композиции во всех количествах, находящихся в указанном диапазоне, включающих, даже если это не указано, крайние значения указанного диапазона.

Предметом данного изобретения является первый способ получения указанной (а) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты (или смеси цетилированных жирных кислот), как определено в данном описании, включающий стадии (фиг.1):

(I) приведения в контакт по меньшей мере одной жирной кислоты, цетилового спирта и металлического катализатора в камере 3 реактора 2 в отсутствие растворителя для получения реакционной смеси 15; за которым следует

(II) насыщение контейнера (3) инертным газом, приводя контейнер 3 к давлению  $P_1$ , примерно равному 1 атмосфере (0,1 МПа), подавая через указанную камеру 3 поток указанного инертного газа, предпочтительно поток, составляющий от  $5 \text{ м}^3/\text{ч}$  до  $0,05 \text{ м}^3/\text{ч}$ , более предпочтительно  $0,5 \text{ м}^3/\text{ч}$ ; за которым следует

(III) осуществление первого нагрева указанной реакционной смеси 15 до достижения температуры  $T_1$ , составляющей от  $120^\circ\text{C}$  до  $200^\circ\text{C}$ , предпочтительно от  $145^\circ\text{C}$  до  $175^\circ\text{C}$ , более предпочтительно при  $160^\circ\text{C}$ , при давлении  $P_1$ , примерно равном 1 атмосфере (0,1 МПа), и в присутствии потока инертного газа для инициирования реакции этерификации с первоначальным образованием указанной цетилированной

жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и этерификационной воды; за которым следует

(IV) поддержание указанной реакционной смеси 15 при перемешивании при указанной температуре T1 и давлении P1 в течение периода времени, составляющего от 10 минут до 2 часов, предпочтительно от 30 минут до 1,5 часа, более предпочтительно в течение 1 часа; за которым следует

(V) осуществление второго нагрева указанной реакционной смеси 15 до достижения температуры T2, составляющей от 201°C до 260°C, предпочтительно от 210°C до 240°C, более предпочтительно при 220°C, при давлении P1, примерно равном 1 атмосфере (0,1 МПа), и в присутствии потока инертного газа для продолжения реакции этерификации с дополнительным образованием указанной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и этерификационной воды; за которым следует

(VI) поддержание указанной реакционной смеси 15 при перемешивании при указанной температуре T2 и давлении P1 и в присутствии потока инертного газа в течение периода времени, составляющего от 4 до 12 часов, предпочтительно от 6 часов до 10 часов, более предпочтительно в течение 8 часов; предпочтительно до достижения величины кислотности реакционной смеси 15, измеренной с использованием метода AOCS Official Method Cd 3d-63, стабильной с течением времени и составляющей от 5 мг KOH/г до 8 мг KOH/г; за которым следует

(VII) применение в камере 3 вакуумной программы, которая снижает реакционное давление до достижения пониженного давления P2, составляющего от 100 мбар до 10 мбар (от 10 до 1 кПа), предпочтительно от 80 мбар до 30 мбар (от 8 до 3 кПа), более предпочтительно 50 мбар (5 кПа); за которым следует

(VIII) поддержание указанной реакционной смеси 15 при перемешивании при указанном пониженном давлении P2 и в присутствии потока инертного газа в течение периода времени, составляющего от 30 минут до 4 часов, предпочтительно от 1 часа до 2 часов, более предпочтительно в течение 2 часов; предпочтительно до достижения величины кислотности реакционной смеси 15, измеренной с использованием метода AOCS Official Method Cd 3d-63, составляющей от 4,5 мг KOH/г до 3,5 мг KOH/г, предпочтительно 4 мг KOH/г, для достижения полного образования указанной по меньшей мере одной нерафинированной цетилированной жирной кислоты или смеси нерафинированных цетилированных жирных кислот (M1).

Посредством комбинированного применения потока инертного газа в течение части или всей стадии формирования сложных эфиров и вакуумной программы в камере реактора только в последней части стадии формирования указанного эфира, указанный первый способ преимущественно позволяет осуществить удаление этерификационной воды и полное превращение жирных кислот в сложные эфиры с отличным выходом. Указанный первый способ прост в применении и экономически выгоден, так как нет необходимости применять вакуумную программу на весь период реакции этерификации.

В воплощении (FR1) указанного первого способа по меньшей мере одну жирную кислоту выбирают из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из лауриновой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты, эйкозановой кислоты и их смесей; предпочтительно выбирают из миристиновой кислоты, олеиновой кислоты и смеси миристиновой кислоты и олеиновой кислоты; более предпочтительно выбирают смесь миристиновой кислоты и олеиновой кислоты, еще более предпочтительно выбирают смесь миристиновой кислоты и олеиновой кислоты при условии, что в указанной смеси не содержится миристолеиновая кислота.

В воплощении (FR2) указанного первого способа указанный поток инертного газа подают с использованием средства 7 продувки, расположенного в части объема камеры 3, находящейся выше реакционной смеси 15 (фиг.1).

В воплощении (FR3) указанного первого способа этерификационную воду, удаляемую из камеры 3 во время реакции этерификации путем использования потока инертного газа и описанной выше вакуумной программы, конденсируют в горизонтальном конденсаторе 11 и собирают в контейнер 13 после протекания через вертикальный конденсатор 16 (фиг.2 и 3).

В воплощении (FR4) указанного первого способа указанный горизонтальный конденсатор 11 поддерживают при температуре, составляющей от 10°C до 40°C, и он соединен с указанным контейнером 3 с помощью вертикального конденсатора 16, который поддерживают при температуре, составляющей от 70°C до 90°C (фиг.3).

В воплощении (FR5) указанного первого способа, помимо стадий (I)-(VIII), указанный первый способ дополнительно включает стадию (IX) фильтрации указанной по меньшей мере одной нерафинированной цетилированной жирной кислоты или смеси нерафинированных цетилированных жирных кислот (MI), полученной со стадии (VIII), с помощью отбеливающей земли и/или фильтрующей земли в фильтр-прессе 23 (фиг. 3),

с получением по меньшей мере одной фильтрованной цетилированной жирной кислоты или смеси фильтрованных цетилированных жирных кислот (Mf), в которой металлический катализатор по существу отсутствует или присутствует в количестве, меньшем или равном 2% по массе, предпочтительно в количестве, составляющем от 0,01% до 1,5%, еще более предпочтительно в количестве, составляющем от 0,05% до 1%, например, 0,5% по массе по отношению к массе указанной фильтрованной цетилированной жирной кислоты или смеси фильтрованных цетилированных жирных кислот (Mf).

Металлический катализатор (металл с нулевой степенью окисления), предпочтительно металлический цинк, предпочтительно используют в виде порошка, предпочтительно в виде порошкообразного металлического цинка. Количество добавленного катализатора составляет от 0,01% до 0,5% по массе по отношению к общей массе реакционных реагентов (то есть жирных кислот или смеси жирных кислот + цетилового спирта), предпочтительно от 0,05% до 0,25% по массе, еще более предпочтительно 0,1% по массе.

В воплощении (FR6) указанного первого способа, помимо стадий (I)-(IX), указанный первый способ дополнительно включает стадию (X) (стадию дезодорирования) обработки указанной по меньшей мере одной фильтрованной цетилированной жирной кислоты или смеси фильтрованных цетилированных жирных кислот (Mf) в реакторе 27 (фиг.3) при температуре T3, составляющей от 150°C до 200°C, предпочтительно от 165°C до 180°C, более предпочтительно при 180°C, и пониженном давлении P3, составляющем от 1 мбар до 20 мбар (от 0,1 до 2 кПа), предпочтительно от 3 мбар до 5 мбар (от 0,3 до 0,5 кПа), в присутствии потока водяного пара в течение периода времени, составляющего от 1 часа до 5 часов, предпочтительно от 2 часов до 3 часов, для получения по меньшей мере одной рафинированной цетилированной жирной кислоты или смеси рафинированных цетилированных жирных кислот (Mf).

Предметом данного изобретения является второй способ получения композиции согласно изобретению, включающей указанную (a) по меньшей мере одну цетилированную жирную кислоту (или смесь цетилированных жирных кислот), как определено в описании, при этом указанный второй способ включает стадию (XI) смешивания указанной по меньшей мере одной фильтрованной цетилированной жирной кислоты (Mf), получаемой согласно воплощению FR5 в сочетании с любым из воплощений FR1-FR4 или, альтернативно, указанную по меньшей мере одну рафинированную цетилированную жирную кислоту (Mf), получаемую согласно

воплощению FR6 в сочетании с любым из воплощений FR1-FR5, с (b) по меньшей мере одним антиоксидантом (как определено в данном изобретении), при этом указанный (b) по меньшей мере один антиоксидант смешивают в количестве в массовых %, составляющем от 0,001% до 0,5% или от 0,001% до 0,4% или от 0,001% до 0,3% или от 0,001% до 0,2% или от 0,001% до 0,1% по отношению к общей массе композиции (композиции согласно изобретению), предпочтительно от 0,005% до 0,1%, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%.

В предпочтительном воплощении указанный второй способ получения композиции согласно изобретению включает стадию смешивания указанной по меньшей мере одной фильтрованной цетилированной жирной кислоты (Mf) или по меньшей мере одной рафинированной цетилированной жирной кислоты (MF), содержащей или, альтернативно, состоящей из смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, предпочтительно при молярном отношении 4:1-1:1 или 3:1-1,5:1 или  $(2,0 \pm 0,2):1$ , и где указанный (b) по меньшей мере один антиоксидант представляет собой трет-бутилгидрохинон (TBHQ) с содержанием в массовых % от 0,001% до 0,5% или от 0,001% до 0,4% или от 0,001% до 0,3% или от 0,001% до 0,2% или от 0,001% до 0,1% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,005% до 0,1%, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%.

В одном из воплощений указанную по меньшей мере одну фильтрованную цетилированную жирную кислоту (или смесь цетилированных жирных кислот) (Mf), предпочтительно смесь фильтрованной цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, перед введением на стадию (X) дезодорирования, смешивают с указанным (c) растительным маслом (как определено в данном изобретении), предпочтительно с оливковым маслом или кукурузным маслом.

В одном из воплощений, перед стадией (X) дезодорирования указанную по меньшей мере одну фильтрованную цетилированную жирную кислоту (Mf), предпочтительно смесь фильтрованной цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, подвергают стадии (XII) смешивания указанной (Mf) с указанным (c) растительным маслом, предпочтительно с оливковым маслом или кукурузным маслом, с образованием смеси, содержащей (Mf) и (c), которую после этого вводят на стадию (X) дезодорирования.

В предпочтительном воплощении стадию (X) дезодорирования первого способа получения по меньшей мере одной рафинированной цетилированной жирной кислоты (Mf), предпочтительно смеси рафинированной цетилированной миристиновой кислоты

и цетилированной олеиновой кислоты, и стадию (XI) смешивания указанной по меньшей мере одной рафинированной цетилированной жирной кислоты (MF) с по меньшей мере одним антиоксидантом, предпочтительно TBHQ, второго способа и, возможно, стадию (XII) смешивания по меньшей мере одной фильтрованной цетилированной жирной кислоты (Mf) с (c) растительным маслом осуществляют в одном и том же реакторе.

В принципе, способ согласно изобретению может быть обобщен схематически со следующими воплощениями:

1. MI (стадия I-VIII)  $\rightarrow$  Mf (стадия IX)  $\rightarrow$  MF (стадия X) + (b) (стадия XI) + (c) (стадия XII).

2. MI (стадия I-VIII)  $\rightarrow$  Mf (стадия IX) + (c) (стадия XII)  $\rightarrow$  MF (стадия X) + (b) (стадия XI).

3. MI (стадия I-VIII)  $\rightarrow$  Mf (стадия IX) + (b) (стадия XI)  $\rightarrow$  MF (стадия X) + (c) (стадия XII).

Указанная (a) по меньшей мере одна цетилированная жирная кислота (или смесь цетилированных жирных кислот) представляет собой жирную кислоту, этерифицированную цетиловым спиртом (1-гексадеканол,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{OH}$ ).

Предпочтительно, жирную кислоту указанной (a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты выбирают из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из: (a1) миристиновой кислоты, (a2) олеиновой кислоты, (a3) линолевой кислоты, (a4) пальмитиновой кислоты, (a5) лауриновой кислоты, (a6) пальмитолеиновой кислоты, (a7) стеариновой кислоты, (a8) эйкозановой кислоты, (a9) эйкозеновой кислоты и ее смесей; более предпочтительно указанная (a) по меньшей мере одна цетилированная жирная кислота представляет собой смесь цетилированных жирных кислот, содержащую или, альтернативно, состоящую из цетилированной миристиновой кислоты, цетилированной олеиновой кислоты, цетилированной линолевой кислоты и цетилированной пальмитиновой кислоты; еще более предпочтительно указанная (a) содержит или, альтернативно, состоит из смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты.

Согласно одному воплощению композиции согласно изобретению, включающей (a), (b) (по меньшей мере один антиоксидант) и (c) (например, LIPOCET<sup>TM</sup>) (согласно любому из описанных воплощений), смесь жирных кислот содержит или, альтернативно, состоит из:

- (a1) миристиновой кислоты: от 30% до 55%, предпочтительно от 35% до 50%, более предпочтительно от 40% до 45%; например 41%, или 42%, или 43%, или 44%;

- (a2) олеиновой кислоты: от 35% до 60%, предпочтительно от 40% до 55%, более предпочтительно от 45% до 50%; например, 46%, или 47%, или 48%, или 49%;

- (a3) линолевой кислоты: от 3% до 12%, предпочтительно от 5% до 10%, более предпочтительно от 6% до 9%; например, 7%, или 8%, или 8,5%;

- (a4) пальмитиновой кислоты: от 1% до 8%, предпочтительно от 2% до 6%, более предпочтительно от 3% до 5%; например, 3,5%, или 4%, или 4,5%.

Кроме того, указанные (a) + (b) + (c) могут содержать вместе с одной или более из указанных (a1)-(a4):

- (a5) лауриновую кислоту от 0,1% до 0,3%, например 0,2%;

- (a6) пальмитолеиновую кислоту от 0,3% до 0,5%; например 0,4%;

- (a7) стеариновую кислоту от 0,7% до 0,9%, например 0,8%;

- (a8) эйкозановую кислоту от 0,05% до 0,15%, например 0,1%;

- (a9) эйкозеновую кислоту от 0,2% до 0,4%, например 0,3%.

Общее количество указанных (a5)-(a9) предпочтительно составляет от 1% до 4%, предпочтительно от 1,5% до 3%; еще более предпочтительно от 2% до 2,5%, например 1,8% по массе.

Хроматографическое разделение указанной смеси (a) + (b) + (c) приводит к получению восковой фракции (a1) - (a9), составляющей (в массовых %) от 60% до 80%, предпочтительно от 65% до 75%; причем остальная часть является фракцией глицеридов. Распределение по длине цепи в указанной восковой фракции является следующим: 30 атомов углерода - от 60% до 70%; 32 атома углерода - от 1% до 3%; и 34 атома углерода - от 25% до 35%. В указанной восковой фракции количество миристиновой кислоты составляет от 60% до 70%, тогда как количество олеиновой кислоты составляет от 25% до 35% по массе.

Воплощения смеси (a)+(b)+(c) показаны ниже.

Образец 2: композиция согласно изобретению, включающая:

- смесь цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты при молярном отношении миристиновая кислота:олеиновая кислота примерно 2,1:1 (примерно 75% по массе по отношению к общей массе образца);

- оливковое или кукурузное масло (примерно 25% по массе по отношению к общей массе образца);

- трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ) (0,02% по массе по отношению к общей массе образца) и, возможно, эксципиенты и/или добавки.

Образец 3: композиция согласно изобретению, включающая:

- смесь, состоящую главным образом из цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, при молярном отношении миристиновая кислота:олеиновая кислота примерно 2,1:1 (примерно 75% по массе по отношению к общей массе образца);

- оливковое или кукурузное масло (примерно 25 % по массе по отношению к общей массе образца),

- Арегоxid®TLA (0,05% по массе по отношению к общей массе образца) и, возможно,

- эксципиенты и/или добавки.

Образец 4: композиция, содержащая:

- смесь, состоящую главным образом из цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, при молярном отношении миристиновая кислота:олеиновая кислота примерно 2,1:1 (примерно 75% по массе по отношению к общей массе образца),

- оливковое или кукурузное масло (примерно 25 % по массе по отношению к общей массе образца),

- смесь токоферолов или токоферилацетата (0,001-0,3%) и, возможно,

- эксципиенты и/или добавки.

Образец 5: композиция согласно изобретению:

- смесь: (a1)+(a2)+(a3) при молярном отношении (a1):(a2):(a3)=4:4:1 (примерно 80% по массе по отношению к общей массе образца);

- оливковое или кукурузное масло (примерно 20% по массе по отношению к общей массе образца);

- смесь токоферилацетата и масла зародышей пшеницы (*Triticum vulgare*) в массовом отношении 1:25; и, возможно,

- эксципиенты и/или добавки.

Образец 6: композиция согласно изобретению:

- смесь: (a1)+(a2)+(a3)+(a4) при молярном отношении (a1):(a2):(a3):(a4)=4:4:1:0,5 (примерно 85% по массе по отношению к общей массе образца);

- оливковое или кукурузное масло (примерно 15% по массе по отношению к общей массе образца);

- смесь токоферилацетата и масла зародышей пшеницы (*Triticum vulgare*) в массовом отношении 1:25; и, возможно,

- эксципиенты и/или добавки.



Воплощения (An) в соответствии с первым предметом данного изобретения представлены ниже:

An1. Композиция, включающая (I) и, возможно, (II), в которой:

(I) представляет собой смесь, включающую или, альтернативно, состоящую из:

(a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты, где указанная жирная кислота представляет собой насыщенную или ненасыщенную жирную кислоту, имеющую число атомов углерода от C6 до C21, и

(b) по меньшей мере один антиоксидант с содержанием в массовых % от 0,001% до 0,5% по отношению к общей массе композиции; и

(II) представляет собой по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевого или фармацевтического сорта.

An2. Композиция согласно An1, в которой указанная жирная кислота (a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты выбрана из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из: миристиновой кислоты, олеиновой кислоты и их смеси;

предпочтительно (a) содержит или, альтернативно, состоит из смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты.

An3. Композиция согласно An1 или An2, в которой указанный (b) по меньшей мере один антиоксидант выбран из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из: трет-бутилгидрохинона (TBHQ), смеси, содержащей токоферол, лецитин, аскорбилпальмитат и лимонную кислоту (Aperoxid®TLA), смеси токоферолов и экстракта натурального розмарина; предпочтительно (b) представляет собой трет-бутилгидрохинон (TBHQ).

An4. Композиция согласно любому из An1-An3, в которой указанный (b) по меньшей мере один антиоксидант присутствует в массовых % от 0,005% до 0,1% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,01% до 0,08%.

An5. Композиция согласно любому из An1-An4, в которой

- указанная (a) содержит или, альтернативно, состоит из смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, при этом молярное отношение указанной цетилированной миристиновой кислотой к цетилированной олеиновой кислоте составляет от 4:1 до 1:1, предпочтительно от 3:1 до 1,5:1, более предпочтительно оно составляет  $(2,0 \pm 0,2):1$ ; и

- указанный (b) представляет собой трет-бутилгидрохинон (TBHQ) и присутствует в массовых %, от 0,001% до 0,5% по отношению к общей массе

композиции, предпочтительно от 0,005% до 0,1%, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%.

An6. Композиция согласно любому из An1-An5, где помимо (a) и (b) указанная композиция дополнительно содержит (c) растительное масло; предпочтительно указанное растительное масло выбрано из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из оливкового масла и подсолнечного масла с высоким содержанием олеиновой кислоты.

An7. Композиция согласно любому из An1-An6, где указанная композиция содержит:

- указанную (a) по меньшей мере одну цетилированную жирную кислоту, предпочтительно смесь цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, с содержанием в массовых % от 50% до 90% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 60% до 85%, более предпочтительно от 70% до 80%;

- указанный (b) антиоксидант, предпочтительно трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ), с содержанием в массовых %, от 0,001% до 0,5% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,005% до 0,1%, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%; и

- указанное (c) растительное масло, предпочтительно оливковое, с содержанием в массовых % от 9,5% до 50% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 14,5% до 40%, более предпочтительно от 19,5% до 30%.

An8. Композиция согласно любому из An1-An7, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства.

An9. Композиция для применения согласно An8, где указанная композиция предназначена для применения в способе профилактического и/или лечебного и/или симптоматического лечения (i) ревматоидного артрита воспалительного и невоспалительного происхождения, в частности остеоартрита; (ii) воспалительных состояний суставов, отличных от ревматоидного артрита; (iii) псориаза, волчанки, заболеваний пародонта или сердечно-сосудистых или сердечных заболеваний; (iv) посттравматических заболеваний костно-суставного и опорно-двигательного аппарата, включая травмы, связанные со спортом; (v) дегенеративные заболевания суставов, предпочтительно артроз, гонартроз, коксартроз и/или (vi) воспалительные/травматические состояния, связанные с сухожилиями и мышцами, путем ее введения нуждающемуся субъекту.

An10. Композиция для применения согласно An8 или An9, где указанная композиция приготовлена для местного или трансдермального применения; предпочтительно для местного применения.

Воплощения (Bn) в соответствии со вторым предметом данного изобретения представлены ниже:

Bn1. Композиция, включающая:

(I) смесь, включающую или, альтернативно, состоящую из (a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты, и, возможно,

(II) по меньшей мере одной добавки и/или эксципиента фармацевтического или пищевого сорта,

где указанная композиция предназначена для применения в способе профилактической и/или лечебной терапии

(i.i) расстройства или симптома, обусловленного и/или связанного с повреждением слизистой оболочки желудка, выбранного из группы, включающей или, альтернативно, состоящей из: язвы желудка, гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭРБ), изжоги;

(i.ii) сахарного диабета;

(i.iii) заболевания и/или расстройства, отличного от диабета, обусловленного или связанного с высоким уровнем глюкозы в крови, выбранного из группы, включающей или, альтернативно, состоящей из: гипергликемии, хронических заболеваний печени, ожирения;

путем введения ее нуждающемуся субъекту.

Bn2. Композиция для применения согласно Bn1, в которой указанная жирная кислота (a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты выбрана из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из: лауриновой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты, эйкозановой кислоты и их смесей; предпочтительно миристиновой кислоты, олеиновой кислоты или цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты.

Bn3. Композиция для применения согласно Bn2, в которой в указанной смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты молярное отношение цетилированной миристиновой кислоты к цетилированной олеиновой кислоте составляет от 4:1 до 1:1, предпочтительно от 3:1 до 1,5:1, более предпочтительно оно составляет  $(2,0 \pm 0,2):1$ .

Вn4. Композиция для применения согласно любому из Вn1-Вn3, в которой указанная (I) смесь, содержащая указанную (a), дополнительно содержит (b) по меньшей мере один антиоксидант.

Вn5. Композиция для применения согласно Вn4, в которой указанный (b) по меньшей мере один антиоксидант выбран из группы, включающей или, альтернативно, состоящей из трет-бутилгидрохинона (ТВНQ), смеси, содержащей токоферол, лецитин, аскорбилпальмитат и лимонную кислоту (Аperoxid®TLA), смеси токоферолов и натурального экстракта розмарина; предпочтительно (b) представляет собой трет-бутилгидрохинон (ТВНQ).

Вn6. Композиция для применения согласно Вn4 или Вn5, в которой указанный (b) по меньшей мере один антиоксидант присутствует в массовых % от 0,001% до 0,5% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,005% до 0,1%, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%.

Вn7. Композиция для применения согласно любому из Вn1-Вn6, в которой указанная (I) смесь содержит или, альтернативно, состоит из:

- указанной смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты;

предпочтительно, где молярное отношение цетилированной миристиновой кислоты к цетилированной олеиновой кислоте составляет от 4:1 до 1:1, предпочтительно оно составляет от 3:1 до 1,5:1, более предпочтительно оно составляет  $(2,0 \pm 0,2):1$ ; и

- указанного (b) трет-бутилгидрохинона (ТВНQ);

предпочтительно, где (b) присутствует в массовых % от 0,001% до 0,5% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,005% до 0,1%, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%.

Вn8. Композиция согласно любому из Вn1-Вn7, где помимо (a) и (b), указанная композиция дополнительно содержит (c) растительное масло; предпочтительно, указанное растительное масло выбрано из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из оливкового масла, подсолнечного масла с высоким содержанием олеиновой кислоты и их смесей.

Вn9. Композиция для применения согласно любому из Вn1-Вn8, где указанная композиция приготовлена для перорального применения.

Вn10. Композиция для применения согласно любому из Вn1 - Вn9, где указанная композиция предназначена для применения в качестве коадьюванта одной или более

других композиций для применения в профилактической и/или лечебной терапии (i.i), (i.ii) или (i.iii).

Воплощения (Cn) в соответствии с третьим предметом данного изобретения представлены ниже:

Cn1. Способ получения (a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот, включающий стадии:

(I) приведения в контакт по меньшей мере одной жирной кислоты, цетилового спирта и металлического катализатора в камере (3) реактора (2) в отсутствие растворителя для получения реакционной смеси (15); за которым следует

(II) насыщение контейнера (3) с использованием инертного газа, приводя контейнер (3) к давлению P1, примерно равному 1 атмосфере (0,1 МПа), подавая поток указанного инертного газа через указанную камеру (3); за которым следует

(III) осуществление первого нагрева указанной реакционной смеси (15) до достижения температуры T1, составляющей от 120°C до 200°C, при давлении P1, примерно равном 1 атмосфере (0,1 МПа), и в присутствии потока инертного газа для иницирования реакции этерификации с первоначальным образованием указанной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и этерификационной воды; за которым следует

(IV) поддержание указанной реакционной смеси (15) при перемешивании при указанной температуре T1 и давлении P1 в течение периода времени, составляющего от 10 минут до 2 часов; за которым следует

(V) осуществление второго нагрева указанной реакционной смеси (15) до достижения температуры T2, составляющей от 201°C до 260°C, при давлении P1, примерно равном 1 атмосфере (0,1 МПа), и в присутствии потока инертного газа для продолжения реакции этерификации с дополнительным образованием указанной цетилированной жирной кислоты или смеси цетилированных жирных кислот и этерификационной воды; за которым следует

(VI) поддержание указанной реакционной смеси (15) при перемешивании при указанной температуре T2 и давлении P1 и в присутствии потока инертного газа в течение периода времени, составляющего от 4 до 12 часов;

(VII) применения в камере (3) вакуумной программы, которая снижает реакционное давление до достижения пониженного давления P2, составляющего от 100 мбар до 10 мбар (от 10 до 1 кПа);

(VIII) поддержания указанной реакционной смеси (15) при перемешивании при указанном пониженном давлении P2 и в присутствии потока инертного газа в течение периода времени, составляющего от 30 минут и 4 часов, для достижения полного образования указанной по меньшей мере одной нерафинированной цетилированной жирной кислоты или смеси нерафинированных цетилированных жирных кислот (MI).

Cn2. Способ согласно Cn1, в котором

указанную стадию (VI) поддержания указанной реакционной смеси (15) при перемешивании при указанной температуре T2 и давлении P1 и в присутствии потока инертного газа в течение периода времени, составляющего от 6 до 12 часов, проводят до достижения величины кислотности реакционной смеси (15), измеренной с использованием метода AOCS Official Method Cd 3d-63, стабильной с течением времени и составляющей от 5 мг KOH/г до 8 мг KOH/г; и

указанную стадию (VIII) поддержания указанной реакционной смеси (15) при перемешивании при указанном пониженном давлении P2 и в присутствии потока инертного газа в течение периода времени, составляющего от 30 минут до 4 часов, проводят до получения значения кислотности реакционной смеси (15), измеренной с использованием метода AOCS Official Method Cd 3d-63, составляющей от 4,5 мг KOH/г до 3,5 мг KOH/г, для достижения полного образования указанной по меньшей мере одной нерафинированной цетилированной жирной кислоты или смеси нерафинированных цетилированных жирных кислот (MI).

Cn3. Способ согласно Cn1 или Cn2, в котором указанная по меньшей мере одна жирная кислота выбрана из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из лауриновой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, линолевой кислоты, эйкозановой кислоты и их смесей;

предпочтительно выбрана из миристиновой кислоты, олеиновой кислоты и смеси миристиновой кислоты и олеиновой кислоты.

Cn4. Способ по любому из Cn1-Cn3, в котором указанный поток инертного газа применяют с использованием средства (7) продувки, расположенного в части объема камеры (3), находящейся выше реакционной смеси (15).

Cn5. Способ по любому из Cn1-Cn4, в котором этерификационную воду, выводимую из камеры (3) во время реакции этерификации путем применения потока инертного газа и вакуумной программы, конденсируют в горизонтальном конденсаторе (11) и собирают в контейнер (13) после протекания через вертикальный конденсатор (16).

Cn6. Способ согласно любому из Cn1-Cn5, дополнительно включающий стадию (IX) (стадия фильтрации) фильтрации указанной по меньшей мере одной нерафинированной цетилированной жирной кислоты (Ml), полученной со стадии (VIII) на отбеливающей земле и/или фильтрующей земле в фильтр-прессе (23), для получения по меньшей мере одной отфильтрованной цетилированной жирной кислоты (Mf), в которой металлический катализатор отсутствует или присутствует в количестве менее 2% по массе по отношению к массе указанной фильтрованной цетилированной жирной кислоты или смеси фильтрованных цетилированных жирных кислот (Mf).

Cn7. Способ согласно любому из Cn1-Cn6, дополнительно включающий, после стадии (IX), стадию (X) (стадию дезодорирования) обработки указанной по меньшей мере одной фильтрованной цетилированной жирной кислоты (Mf) в реакторе (27) при температуре T3, составляющей от 150°C до 200°C, и пониженном давлении P3, составляющем от 1 мбар до 20 мбар (от 0,1 до 2 кПа), в присутствии потока водяного пара в течение периода времени, составляющего от 1 часа до 5 часов, для получения рафинированной цетилированной жирной кислоты (Mf).

Cn8. Способ получения композиции, содержащей указанную (a) по меньшей мере одну цетилированную жирную кислоту, включающий стадию смешивания по меньшей мере одной фильтрованной цетилированной жирной кислоты (Mf), получаемой согласно любому из воплощений Cn1-Cn6, или, альтернативно, указанной по меньшей мере одной рафинированной цетилированной жирной кислоты (Mf), получаемой согласно любому из воплощений Cn1-Cn 7, с по меньшей мере одним антиоксидантом, где указанный по меньшей мере один антиоксидант смешивают при содержании в массовых % от 0,001% до 0,5% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,005% до 0,1%, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%.

Cn9. Способ получения композиции согласно Cn8, в котором указанная по меньшей мере одна фильтрованная цетилированная жирная кислота (Mf) или по меньшей мере одна рафинированная цетилированная жирная кислота (MF) содержит или, альтернативно, состоит из смеси цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты, и где указанный по меньшей мере один антиоксидант представляет собой трет-бутилгидрохинон (TBHQ).

Cn10. Способ получения композиции согласно Cn8 или Cn9, в котором перед стадией (X) указанную по меньшей мере одну фильтрованную цетилированную жирную кислоту (Mf), полученную со стадии (IX), предпочтительно смесь фильтрованной цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты,

подвергают стадии (XII) смешивания указанной по меньшей мере одной фильтрованной цетилированной жирной кислоты (Mf) с растительным маслом, предпочтительно оливковым маслом, для образования смеси, содержащей (Mf) и растительное масло, которую затем подвергают стадии (X).

### Экспериментальная часть 1

В экспериментальной части 1 анализировали стабильность композиций согласно изобретению, включающих или не включающих антиоксидант. Все композиции, представленные в таблице 2 и образцах 1, 2 и 3, испытывали с использованием одного и того же способа, описанного ниже. В частности, испытания, проведенные на образцах 2 и 3 (согласно изобретению) и на образце 1 (сравнительный образец), представлены в виде неограничивающих примеров. Это связано с тем, что результаты в отношении стабильности, полученные с композициями, представленными в таблице 2, взаимно сопоставимы с результатами для образцов 2 и 3 благодаря присутствию по меньшей мере одного антиоксиданта в испытываемых композициях.

### Материал

Исходное условие: массовые % для образцов 1, 2 и 3 относятся к общей массе образца.

Образец 1 (сравнительная композиция): композиция, включающая:

- смесь, содержащую в основном цетилированную миристиновую кислоту и цетилированную олеиновую кислоту, при молярном отношении миристиновая кислота:олеиновая кислота примерно 2,1:1 (примерно 75% по массе по отношению к общей массе образца),

- оливковое или кукурузное масло (примерно 25% по массе по отношению к общей массе образца).

Образец 1 не содержит антиоксидантов.

Образец 2: композиция согласно изобретению, включающая:

- смесь, содержащую в основном цетилированную миристиновую кислоту и цетилированную олеиновую кислоту, при молярном отношении миристиновая кислота:олеиновая кислота примерно 2,1:1 (примерно 75% по массе по отношению к общей массе образца);

- оливковое или кукурузное масло (примерно 25% по массе по отношению к общей массе образца);



- трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ) (0,02% по массе по отношению к общей массе образца) и, возможно,

- эксципиенты и/или добавки.

Образец 3: композиция согласно изобретению, включающая:

- смесь, содержащую в основном цетилированную миристиновую кислоту и цетилированную олеиновую кислоту, при молярном отношении миристиновая кислота:олеиновая кислота примерно 2,1:1 (примерно 75% по массе по отношению к общей массе образца);

- оливковое или кукурузное масло (примерно 25% по массе по отношению к общей массе образца),

- Аperoхid®TLA (0,05% по массе по отношению к общей массе образца) и, возможно,

- эксципиенты и/или добавки.

### Методология

После периода времени T<sub>0</sub> образцы 1, 2 и 3 выдерживали при контролируемой температуре 18°C. Примерно каждые 40-45 суток (то есть в моменты времени T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>) из каждого образца отбирали пробу и определяли пероксидное число (PV) и тест Крейсса.

### Пероксидные числа

Пероксидное число (PV) определяли стандартным способом в соответствии с методом ISO 3960 (четвертое издание 2007-07-15, исправленная версия 2009-05-15, подготовленная Техническим комитетом ISO/TC 34/SC), как известно специалисту в данной области.

Указанный тест представляет собой классический аналитический химический метод определения степени прогорклости пищевого масла. Тест количественно определяет пероксидное число (PV), которое является показателем количества первичных продуктов автоокисления жирных кислот.

Способ предусматривает (кратко) следующее: образец масла растворяют в изооктане и ледяной уксусной кислоте (ледяная уксусная кислота: изоктан = 6:4 об./об.) и добавляют иодид калия. Йод, высвобождаемый из пероксидов, определяют йодометрическим методом (визуально) с помощью крахмального индикатора и

стандартного раствора тиосульфата натрия ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  0,01 N). Конечную точку титрования определяют йодометрическим методом (визуально).

PV выражают в мЭкв кислорода на кг масла.

Учитывая, что определение пероксидного числа (PV) является в значительной степени эмпирической процедурой, в ISO3960:2007 установлена масса образца на уровне 5 г для PV более 1 и на уровне 10 г для PV меньше или равного 1 и ограничена применимость этого метода к животным и растительным жирам и маслам с пероксидными числами от 0 мЭкв до 30 мЭкв активного кислорода на килограмм.

### Тест Крейсса

Тест Крейсса выполняют стандартным способом, известным специалисту в данной области.

Тест Крейсса представляет собой химический тест для качественного определения степени прогорклости пищевого масла. Тест используют для выявления вторичных продуктов автоокисления жирных кислот.

На самом деле, органолептические свойства прогорклых и прогоркающих жиров в значительной мере коррелируют с наличием карбонильных продуктов, образующихся при взаимодействии между кислородом и ненасыщенными жирными кислотами.

Флороглюцин (1,3,5-трифенол, или симметричный трифенол) представляет собой химическое соединение группы трифенолов, брутто-формулы  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$ , которое кристаллизуется из его водных растворов в виде дигидрата ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ).

Тест Крейсса основан на реакции конденсации между карбонильными соединениями (возникающими из-за прогорклости жира) с флороглюцином в присутствии HCl, в которой образуется красное соединение. Это качественный метод, и результат считается положительным, когда окраска нижнего слоя более интенсивна, чем 0,0012% раствор  $\text{KMnO}_4$ , и отрицательным, когда происходит обратное.

### Методика теста Крейсса

1. 10 мл масла и 10 мл концентрированного HCl перемешивают в течение 30 секунд.

2. Добавляют 10 мл реагента: 0,1% раствор флороглюцина в этиловом эфире и выдерживают при перемешивании еще 30 секунд.

После разделения слоев исследуют окраску нижнего кислотного слоя:

отрицательная реакция  $\Rightarrow$  коричневатая или блеклая окраска;

положительная реакция  $\Rightarrow$  розовая или красная окраска (прогорклое масло).

### Результаты

Как показано в таблице 1, образцы 2 и 3 (композиции согласно изобретению, содержащие антиоксидант) имеют в моменты времени Т3 (то есть примерно через 150 суток) и Т4 (то есть примерно через 210 суток) пероксидное число (PV) значительно ниже, чем в образце 1 (композиция в отсутствие антиоксиданта).

Кроме того, образцы 2 и 3 дают отрицательный результат на тест Крейсса в моменты Т3 и Т4, в то время как образец 1 дает положительный результат.

Таблица 1

		Т0	Т1 через 30 суток	Т2 через 60 суток	Т3 через 60 суток	Т4 через 60 суток
Образец 1 (в отсутствие антиоксиданта)	PV (мЭкв активного кислорода/кг)	не опред.	6,51	6,92	24,38	27,47
	Тест Крейсса	не опред.	отрица- тельный	отрица- тельный	положи- тельный	положи- тельный
Образец 2 (с антиоксидантом)	PV (мЭкв активного кислорода/кг)	не опред.	5,62	5,4	6,55	4,39
	Тест Крейсса	не опред.	отрица- тельный	отрица- тельный	отрица- тельный	отрица- тельный
Образец 3 (с антиоксидантом)	PV (мЭкв активного кислорода/кг)	не опред.	4,77	6,47	8,64	5,34
	Тест Крейсса	не опред.	отрица- тельный	отрица- тельный	отрица- тельный	отрица- тельный

### Экспериментальная часть 2

В экспериментальной части 2 проводили исследование токсичности *in vivo* соединения согласно изобретению (образец 4).

Исследование *in vivo*: 14-дневное пероральное исследование токсичности соединения согласно изобретению на крысах Crl CD Sprague Dawley (SD).

Соединение, подвергнутое исследованию:

Образец 4, композиция, включающая

- смесь, содержащую главным образом цетилованную миристиновую кислоту и цетилованную олеиновую кислоту, при молярном отношении миристиновая кислота:олеиновая кислота примерно 2,1:1 (примерно 75% по массе по отношению к общей массе образца),

- оливковое или кукурузное масло (примерно 25% по массе по отношению к общей массе образца),

- по меньшей мере один антиоксидант с содержанием в массовых % от 0,001% до 0,3% (по отношению к общей массе образца), например, смесь токоферолов или токоферилацетата.

Тестовая система: 60 крыс Sprague Dawley (30 самцов и 30 самок) в возрасте семи недель в начале лечения.

Размер группы: 5 самцов и 5 самок крыс в группе.

Уровни анализа: 0 - 1600 - 1900 - 2200 - 2600 - 4500 мг/кг массы тела.

Объем введения: 10 мл/кг массы тела.

Лечебные смеси: готовят еженедельно и выдерживают при 4°C.

План лечения: каждые сутки в течение 14 суток подряд.

Процедура лечения: суточный объем введения, разделенный на две равные вторичные фракции, вводимые каждой крысе натошак с 60-минутным интервалом.

НАБЛЮДЕНИЯ: Смертность (ежедневно); Клинические признаки (ежедневно); Масса тела (два раза в неделю); Потребление пищи (два раза в неделю); Гематология (умерщвление); Клиническая химия (умерщвление); Анализ мочи (умерщвление); Макропатология; Гистология (при необходимости).

СТАТИСТИКА: данные были проанализированы с использованием ANOVA, с последующими тестами Post hoc Dunnett с программным обеспечением статистического обнаружения JMP.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ:

В группе, где испытаны высокие дозы, была зарегистрирована статистически значимая зависимость от дозы разница, связанная с уровнем глюкозы, которая была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по отношению к контрольной группе (обратная зависимость между введенной дозой соединения согласно изобретению и уровнем глюкозы). Неожиданно было установлено, что при введении крысам, например, композиции образца 4 в самых высоких дозах уровень глюкозы в крови обработанных крыс статистически значимо снижается. Благодаря этому результату композиции согласно изобретению находят действительное применение/использование в способе лечения субъектов, страдающих диабетом или заболеванием и/или расстройством, не связанным с диабетом, обусловленным или связанным с высоким уровнем глюкозы в крови, как в случае гипергликемии, хронических заболеваний печени и ожирения.

Полная гематология не выявила различий, связанных с лечением, между группами и не обнаружила клинических признаков в течение 14-суточного периода лечения.

Не было зарегистрировано никаких аномалий в дифференциальном подсчете лейкоцитов и в анализе мочи между экспериментальными группами.

Увеличение массы тела и потребление пищи сопоставимы во всех группах, и не наблюдалось никаких поведенческих аномалий на протяжении всего периода лечения крыс.

На уровне некропсии не было зарегистрировано никаких аномалий: все органы и ткани различных систем показали нормальный внешний вид, размер, цвет и расположение.

Таким образом, образец 4 (соединение согласно изобретению) хорошо переносится при всех тестируемых дозах, и уровни глюкозы в крови статистически значимо ниже в группе крыс с высокой дозой (обратная зависимость доза-эффект).

Неожиданно было установлено, что эффективная и долговечная защита слизистой оболочки желудка визуально наблюдалась в ходе настоящего исследования *in vivo* на крысах. Известно, что слизистая оболочка желудка оказывает барьерное действие и состоит из слоя слизистой оболочки толщиной примерно 0,2 мм, который покрывает слизистую мембрану желудка. Целью этого барьера является защита эпителия желудка от повреждающего действия HCl, производимой париетальными (пристеночными) клетками желудка. Он образуется благодаря производству клетками поверхности желудка высокомолекулярных (следовательно, очень вязких) капель мукопротеинов и благодаря производству бикарбоната. Поэтому композиции согласно изобретению (см. таблицу 2), например образцы 2-6, находят действительное применение/использование в способе (профилактической и/или лечебной) терапии расстройства или симптома, обусловленного или связанного с повреждением слизистой оболочки желудка, выбранного из группы, включающей или, альтернативно, состоящей из: язв желудка, гастроэзофагеального рефлюкса (GERD), изжоги.

Исследование токсичности *in vivo*, описанное выше, повторяли через 90 суток. Результаты сопоставимы с полученными через 14 суток. В частности, при дозе 4500 мг/кг массы тела испытуемых крыс (максимальная доза, которая не давала токсических эффектов) неожиданно было отмечено, что испытуемые крысы поддерживали и сохраняли хорошую функцию щитовидной железы без изменения питания и социального поведения.

### Экспериментальная часть 3

Исследование эффективности *in vitro* – оценка *in vitro* противовоспалительной активности продуктов согласно изобретению и сравнительных продуктов на культуре клеток.

#### 1. Структура исследования

Исследование, описанное в экспериментальной части 3, предназначено для оценки - в системе *in vitro* - способности тестируемых продуктов модулировать воспалительные механизмы, индуцированные в культурах теноцитов человека (ZEN BIO TEN-F, Lot # TENM012214F). Изучение противовоспалительной активности проводили путем анализа - методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) - некоторых маркеров воспаления, в частности провоспалительных цитокинов IL6, простагландина E2 (PGE2) и лейкотриена C4 (LTC4), последних продуктов циклооксигеназы и липоксигеназы - основных ферментов, участвующих в воспалительном каскаде от арахидоновой кислоты - активности соответственно.

#### 2. Тестируемые продукты

- КРЕМОВЫЕ продукты Сп (композиции согласно изобретению, согласно таблице 2, С1-С6): концентрация 0,050%, 0,025% и 0,010%.

- АРНИКА 5,5% КРЕМ: концентрация 0,070%, 0,035% и 0,014%.

- ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ: концентрация 0,070%, 0,035% и 0,014%.

Все тестируемые продукты представляют собой кремы на основе глицерина и/или глицерилмоностеарата.

Продукты согласно изобретению (кремовые продукты Сп), протестированные в указанном исследовании *in vitro* оценки противовоспалительной активности, имеют следующие составы, представленные в таблице 2 (от С1 до С6). Все продукты С1 - С6 согласно изобретению дали аналогичные экспериментальные результаты. Таким образом, ниже будут представлены только данные о кремовом продукте С1, представляющем продукты С2-С6.

Таблица 2

ИНГРЕДИЕНТЫ	количе- ство, % масс.	кол- во, % масс.	кол- во, % масс.	кол- во, % масс.	кол- во, % масс.	кол- во, % масс.	кол- во, % масс.	активность
	Диапазон	C1	C2	C3	C4	C5	C6	
Вода очищенная	70-80	77,5	77,5	80	80	80	80	Растворитель
Смесь цетилованных жирных кислот в растительном масле (*)	3-10	7,5	7,5	8	8	8	8	Смазывающее вещество
Антиоксиданты: по меньшей мере один, выбранный из группы А-Г	0,001- 0,03							
А: Бутилированный гидрокситолуол		0,005	-	-	-	-	-	Антиоксидант
В: Токоферилацетат		0,008	0,01	-	-	-	-	Антиоксидант
С: Трет- бутилгидрохинон (ТВНҚ)		-	0,05	0,05	-	0,05	-	Антиоксидант
Д: (Аperoxid®TLA)		-	-	-	0,05	-	-	Антиоксидант
Е: Экстракт розмарина		-	-	-			0,01	Антиоксидант
Ф: Смесь токоферолов		-	-	-	0,01	0,05		Антиоксидант
Г: Масло зародышей пшеницы ( <i>Triticum vulgare</i> )		0,025	0,01	-			0,05	Антиоксидант
Глицерин (Растительный глицерин)	1-10	3	3	3	3	3	3	Увлажнитель
Глицерил- моностеарат	0,5-5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	Эмульгатор
Бутиленгликоль	0,5-5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	Увлажнитель
Добавки и/или эксципиенты	достат. колич. до (q.s.) 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	

(\*) Смесь цетилованных жирных кислот в растительном масле (оливковом или кукурузном или подсолнечном) содержит или, альтернативно, состоит из цетилованных:

- (a1) миристиновой кислоты: от 30% до 55%, предпочтительно от 35% до 50%, более предпочтительно примерно 41%;

- (a2) олеиновой кислоты: от 35% до 60%, предпочтительно от 40% до 55%, более предпочтительно примерно 46%;

- (a3) линолевой кислоты: от 3% до 12%, предпочтительно от 5% до 10%, более предпочтительно примерно 8%;

- (a4) пальмитиновой кислоты: от 1% до 8%, предпочтительно от 2% до 6%, более предпочтительно примерно 3%;

- (a5-a9) различных жирных кислот (не миристиновая кислота): от 1% до 4%, предпочтительно от 1,5% до 3%, более предпочтительно примерно 1,8%; где % составляют массовые % по отношению к общей массе указанной смеси цетилированных жирных кислот; где массовое отношение (a):(с) = 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1.

Перед тем, как подвергнуть образцы испытанию на эффективность, их готовили в культуральной среде, начиная со следующих соотношений: 0,05 г разбавлено в 1 мл культуральной среды. Последующие разведения проводили в культуральной среде.

Продукты были подвергнуты предварительному тесту на цитотоксичность, направленному на выбор наиболее подходящих концентраций для окончательного испытания. После оценки результатов теста на цитотоксичность вышеуказанные концентрации были выбраны для проведения исследования противовоспалительной активности.

### 3. Метод

Для этого испытания культуры человеческих теноцитов (ZEN BIO TEN-F, Lot # TENM012214F) в течение 48 часов обрабатывали интерлейкином-1 бета (IL-1 $\beta$ , 10 нг/мл - доза, выбранная после теста на поиск диапазона), агентом, участвующим в тендинопатических воспалительных состояниях, и одновременно с продуктами, испытанными при 3 концентрациях, выбранных из нецитотоксических после предварительного теста на цитотоксичность. В конце контролируемого экспериментального периода уровни представляющих интерес воспалительных маркеров в культуральной среде измеряли с помощью ELISA. Результаты сравнивали с отрицательными контрольными культурами (необработанными, CTR-) и положительными контрольными культурами (обработанными IL-1 $\beta$ , CTR+).

Таким образом, экспериментальный протокол предусматривал анализ трех провоспалительных маркеров (IL6, LTC4 и PGE2) в:

- необработанных клеточных культурах (отрицательный контроль, CTR-);



- клеточных культурах, в которых экспериментально индуцировали событие воспаления (положительный контроль, CTR+);
- клеточных культурах, в которых событие воспаления было экспериментально индуцировано и одновременно обработано продуктами, подвергнутыми испытанию.

#### 4. Анализ маркеров воспаления (IL6, PGE2 и LTC4)

Культуральные среды контрольных органов и клеток, обработанных продуктами, подвергнутыми испытанию (пункт 2), использовали для определения воспалительных маркеров IL6, PGE2 и LTC4 с использованием метода ИФА.

Для этой цели использовали коммерчески доступные наборы, в которых проводят конкурентное связывание антигена (в данном случае интересующего цитокина) с его первичным антителом. Иммунный комплекс (антиген-антитело), в свою очередь, распознается вторичным антителом, конъюгированным с пероксидазой. Добавление пероксидазного субстрата вызывает колориметрическую реакцию с интенсивностью, пропорциональной количеству присутствующих иммунных комплексов и, следовательно, количеству связанного цитокина. Количественное определение проводят с использованием калибровочной кривой, построенной с известными и возрастающими концентрациями стандартного цитокина.

#### 5. Результаты

В следующих таблицах и диаграммах показаны результаты, полученные в данном исследовании.

Результаты представлены в виде количества цитокина, высвобождаемого в культуральной среде в течение экспериментального периода (среднее значение  $\pm$  стандарт. откл.) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями.

##### Результаты анализа IL6

Обработка клеточных культур исследуемыми продуктами (пункт 2) показала снижение уровней IL6, высвобождаемых клетками после экспериментальной индукции воспаления (таблицы 3-5 и фиг. 4А, 4В и 4С). Исследуемые образцы более или менее заметно модулируют и ингибируют высвобождение провоспалительного цитокина, контролируемого во время воспаления. Все диаграммы (фиг. 4А, 4В и 4С) показывают

более или менее очевидную зависимость от дозы тенденцию, при которой самая высокая испытанная концентрация имеет результат анализа ниже, чем ПЛ6.

5.I. Анализ ПЛ6 в клеточных культурах CTR-, CTR+ и обработанных кремовым продуктом С1 согласно изобретению (таблица 2). Результаты выражены в виде среднего содержания  $\pm$  стандарт. откл. (выражено в нг/л) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями (таблица 3 и фиг. 4А).

Таблица 3

	ПЛ6 нг/л	% отклонения по сравнению с CTR-	% отклонения по сравнению с CTR+
CTR-	39,4 $\pm$ 2,3	-	
CTR+	53,8 $\pm$ 3,2	+36,4%	-
КРЕМ Продукт С1 0.050%	38,0 $\pm$ 1,5	-3,5%	-29,3%
КРЕМ Продукт С1 0.025%	39,9 $\pm$ 2,6	+1,2%	-25,8%
КРЕМ Продукт С1 0.010%	41,3 $\pm$ 3,0	+4,9%	-23,1%

5.II. Анализ ПЛ6 в культурах клеток CTR-, CTR+ и обработанных кремом АРНИКА 5,5%. Результаты выражены в виде среднего содержания  $\pm$  стандарт. откл. (выражено в нг/л) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями (таблица 4 и фиг. 4В).

Таблица 4

	ПЛ6 нг/л	% отклонения по сравнению с CTR-	% отклонения по сравнению с CTR+
CTR-	39,4 $\pm$ 2,3	-	
CTR+	53,8 $\pm$ 3,2	+36,4%	-
АРНИКА 5,5% КРЕМ 0,070%	49,9 $\pm$ 2,1	+26,7%	-7,1%
АРНИКА 5,5% КРЕМ 0,035%	52,5 $\pm$ 1,6	+33,2%	-2,4%
АРНИКА 5,5% КРЕМ 0,014%	52,9 $\pm$ 2,5	+34,4%	-1,5%

5.III. Анализ ПЛ6 в культурах клеток CTR-, CTR+ и обработанных кремом ГЛЮКОЗАМИН 5,5%. Результаты выражены в виде среднего содержания  $\pm$  стандарт.

откл. (выражено в нг/л) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями (таблица 5 и фиг. 4С).

Таблица 5

	Пб нг/л	% отклонения по сравнению с CTR-	% отклонения по сравнению с CTR+
CTR-	39,4 ± 2,3	-	
CTR+	53,8 ± 3,2	+36,4%	-
ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ 0,070%	47,1 ± 1,1	+19,7%	-12,3%
ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ 0,035%	48,7 ± 1,0	+23,5%	-9,5%
ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ 0,014%	53,2 ± 1,7	+35,0%	-1,1%

#### Результаты анализа LTC4

Обработка клеточных культур исследуемыми продуктами (пункт 2) показала снижение уровней LTC4, высвобождаемых клетками после экспериментальной индукции воспаления (таблицы 6-8 и фиг. 5А, 5В и 5С). Исследуемые образцы более или менее существенно модулируют и ингибируют высвобождение провоспалительного маркера, контролируемого во время воспаления. Все графики (фиг. 5А, 5В и 5С) показывают более или менее очевидную зависимость от дозы тенденцию, при которой самая высокая испытанная концентрация имеет результат анализа ниже, чем LTC4.

5.IV. Анализ LTC4 в клеточных культурах CTR-, CTR+ и обработанных кремовым продуктом С1 согласно изобретению (таблица 2). Результаты выражены в виде среднего содержания ± стандарт. откл. (выражено в нг/л) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями (таблица 6 и фиг. 5А).

Таблица 6

	LTC4 нмоль/л	% отклонения по сравнению с CTR-	% отклонения по сравнению с CTR+
CTR-	6,6 ± 0,6	-	
CTR+	10,2 ± 0,7	+55,7%	-
КРЕМ Продукт С1 0,050%	7,8 ± 0,8	+19,1%	-23,5%
КРЕМ Продукт С1 0,025%	8,4 ± 0,4	+28,3%	-17,6%
КРЕМ Продукт С1 0,010%	10,0 ± 1,0	+52,8%	-1,8%

5.V. Анализ LTC4 в клеточных культурах CTR-, CTR+ и обработанных кремом АРНИКА 5,5%. Результаты выражены в виде среднего содержания ± стандарт. откл. (выражено в нг/л) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями (таблица 7 и фиг. 5B).

Таблица 7

	LTC4 нмоль/л	% отклонения по сравнению с CTR-	% отклонения по сравнению с CTR+
CTR-	6,6 ± 0,6	-	
CTR+	10,2 ± 0,7	+55,7%	-
АРНИКА 5,5% КРЕМ 0,070%	8,0 ± 0,3	+22,3%	-21,5%
АРНИКА 5,5% КРЕМ 0,035%	8,4 ± 0,5	+28,9%	-17,2%
АРНИКА 5,5% КРЕМ 0,014%	9,9 ± 1,2	+51,4%	-2,8%

5.VI. Анализ LTC4 в клеточных культурах CTR-, CTR+ и обработанных кремом ГЛЮКОЗАМИН 5,5%. Результаты выражены в виде среднего содержания ± стандарт. откл. (выражено в нг/л) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями (таблица 8 и фиг. 5C).

Таблица 8

	ЛТС4 нмоль/л	% отклонения по сравнению с CTR-	% отклонения по сравнению с CTR+
CTR-	6,6 ± 0,6	-	
CTR+	10,2 ± 0,7	+55,7%	-
ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ 0,070%	8,5 ± 1,0	+30,0%	-16,5%
ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ 0,035%	9,3 ± 0,7	+41,9%	-8,9%
ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ 0,014%	10,1 ± 0,9	+54,0%	-1,1%

### Результаты анализа PGE2

Обработка клеточных культур искомыми продуктами (пункт 2) показала снижение уровней PGE2, высвобождаемых клетками после экспериментальной индукции воспаления (таблицы 9-11 и фиг. 6А, 6В и 6С). Исследуемые образцы более или менее существенно модулируют и ингибируют высвобождение провоспалительного маркера, контролируемого во время воспаления. Все диаграммы (фиг. 6А, 6В и 6С) показывают более или менее очевидную зависимую от дозы тенденцию, при которой самая высокая испытанная концентрация имеет результат анализа ниже, чем PGE2.

5.VII. Анализ PGE2 в клеточных культурах CTR-, CTR+ и обработанных кремовым продуктом С1 согласно изобретению (таблица 2). Результаты выражены в виде среднего содержания ± стандарт. откл. (выражено в нг/л) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями (таблица 9 и фиг. 6А).

Таблица 9

	PGE2 нг/л	% отклонения по сравнению с CTR-	% отклонения по сравнению с CTR+
CTR-	109,8 ± 4,6	-	
CTR+	158,0 ± 6,3	+43,8%	-
КРЕМ Продукт С1 0,050%	134,0 ± 5,2	+22,0%	-15,2%
КРЕМ Продукт С1 0,025%	136,7 ± 4,2	+24,5%	-13,4%
КРЕМ Продукт С1 0,010%	153,6 ± 9,2	+39,9%	-2,8%

5.VIII. Анализ PGE2 в клеточных культурах CTR-, CTR+ и обработанных кремом АРНИКА 5,5%. Результаты выражены в виде среднего содержания  $\pm$  стандарт. откл. (выражено в нг/л) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями (таблица 10 и фиг. 6B).

Таблица 10

	PGE2 нг/л	% отклонения по сравнению с CTR-	% отклонения по сравнению с CTR+
CTR-	109,8 $\pm$ 4,6	-	
CTR+	158,0 $\pm$ 6,3	+43,8%	-
АРНИКА 5,5% КРЕМ 0,070%	131,7 $\pm$ 6,2	+19,9%	-16,7%
АРНИКА 5,5% КРЕМ 0,035%	141,2 $\pm$ 7,0	+28,6%	-10,6%
АРНИКА 5,5% КРЕМ 0,014%	155,7 $\pm$ 9,7	+41,7%	-1,5%

5.IX. Анализ PGE2 в клеточных культурах CTR-, CTR+ и обработанных кремом ГЛЮКОЗАМИН 5,5%. Результаты выражены в виде среднего содержания  $\pm$  стандарт. откл. (выражено в нг/л) и в виде среднего % отклонения по сравнению с контрольными значениями (таблица 11 и фиг. 6C).

Таблица 11

	PGE2 нг/л	% отклонения по сравнению с CTR-	% отклонения по сравнению с CTR+
CTR-	109,8 $\pm$ 4,6	-	
CTR+	158,0 $\pm$ 6,3	+43,8%	-
ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ 0,070%	137,3 $\pm$ 6,6	+25,0%	-13,1%
ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ 0,035%	149,1 $\pm$ 3,9	+35,8%	-5,6%
ГЛЮКОЗАМИН 5,5% КРЕМ 0,014%	154,0 $\pm$ 5,4	+40,2%	-2,5%

## 6. Выводы

Учитывая результаты, полученные и изложенные в данном отчете, и со ссылкой на использованную экспериментальную модель, все тестируемые продукты

модулировали воспалительные механизмы, индуцированные в клеточной культуре, снижая уровни контролируемых провоспалительных маркеров и, следовательно, проявляя противовоспалительную активность. В частности, кремный продукт С1, а также кремные продукты С2-С6 согласно изобретению снижали уровни ИЛ-6, PGE2 и LTC4, тем самым доказывая способность модулировать различные механизмы усиления воспалительного каскада.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, включающая (I) и, возможно, (II), в которой:

(I) представляет собой смесь, содержащую или, альтернативно, состоящую из:

(a) по меньшей мере одной цетилированной жирной кислоты, где указанная жирная кислота представляет собой насыщенную или ненасыщенную жирную кислоту, имеющую количество атомов углерода от C6 до C21, и

(b) по меньшей мере одного антиоксиданта, с содержанием в массовых % от 0,001% до 0,3% по отношению к общей массе композиции; и

(II) представляет собой по меньшей мере одну добавку и/или эксципиент пищевого или фармацевтического сорта.

2. Композиция по п.1, в которой указанная (a) по меньшей мере одна цетилированная жирная кислота представляет собой смесь цетилированных жирных кислот, содержащую или, альтернативно, состоящую из: цетилированной миристиновой кислоты и цетилированной олеиновой кислоты.

3. Композиция по п.2, в которой указанная смесь цетилированных жирных кислот дополнительно содержит цетилированную линолевую кислоту и цетилированную пальмитиновую кислоту.

4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный (b) по меньшей мере один антиоксидант выбран из группы, содержащей или альтернативно состоящей из: трет-бутил-гидрохинона (ТВНҚ), смеси, содержащей токоферол, лецитин, аскорбилпальмитат и лимонную кислоту (Aperoxid®TLA), токоферола или смеси токоферолов и природного экстракта розмарина, бутилированного гидрокситолуола и его смесей; предпочтительно (b) представляет собой трет-бутил-гидрохинон (ТВНҚ) или токоферол или смесь токоферолов.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный (b) по меньшей мере один антиоксидант присутствует с содержанием в массовых % от 0,001% до 0,1% по отношению к общей массе композиции, более предпочтительно от 0,01% до 0,08%.



6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой

- указанная (а) представляет собой смесь цетилированных жирных кислот, содержащую цетилированную миристиновую кислоту и цетилированную олеиновую кислоту, при этом молярное отношение указанной цетилированной миристиновой кислоты к цетилированной олеиновой кислоте составляет от 4:1 до 1:1, предпочтительно от 3:1 до 1,5:1, более предпочтительно оно составляет  $(2,0 \pm 0,2):1$ ; и

- указанный (б) антиоксидант, предпочтительно трет-бутил-гидрохинон (ТВНҚ), присутствует с содержанием в массовых % от 0,001% до 0,3% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,001% до 0,1%, более предпочтительно от 0,005% до 0,1%, еще более предпочтительно от 0,01% до 0,08%.

7. Композиция по любому из предшествующих пунктов, в которой помимо (а) и (б) указанная композиция дополнительно содержит (с) растительное масло; предпочтительно указанное растительное масло выбрано из группы, содержащей или, альтернативно, состоящей из: оливкового масла, кукурузного масла, подсолнечного масла с высоким содержанием олеиновой кислоты и их смесей; предпочтительно оливкового масла.

8. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где указанная композиция содержит:

- указанную (а) по меньшей мере одну цетилированную жирную кислоту, предпочтительно смесь цетилированных жирных кислот, содержащую цетилированную миристиновую кислоту и цетилированную олеиновую кислоту, с содержанием в массовых % от 50% до 90% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 60% до 85%, более предпочтительно от 70% до 80%;

- указанный (б) антиоксидант, предпочтительно трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ) или токоферол или смесь токоферолов, с содержанием в массовых % от 0,001% до 0,3% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 0,001% до 0,1%, более предпочтительно от 0,005% до 0,1%, еще более предпочтительно от 0,01% до 0,08%; и

- указанное (с) растительное масло, предпочтительно оливковое масло или кукурузное масло с содержанием в массовых % от 9,5% до 50% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 14,5% до 40%, более предпочтительно от 19,5% до 30%.

9. Композиция по любому из предшествующих пунктов для применения в качестве лекарственного средства.

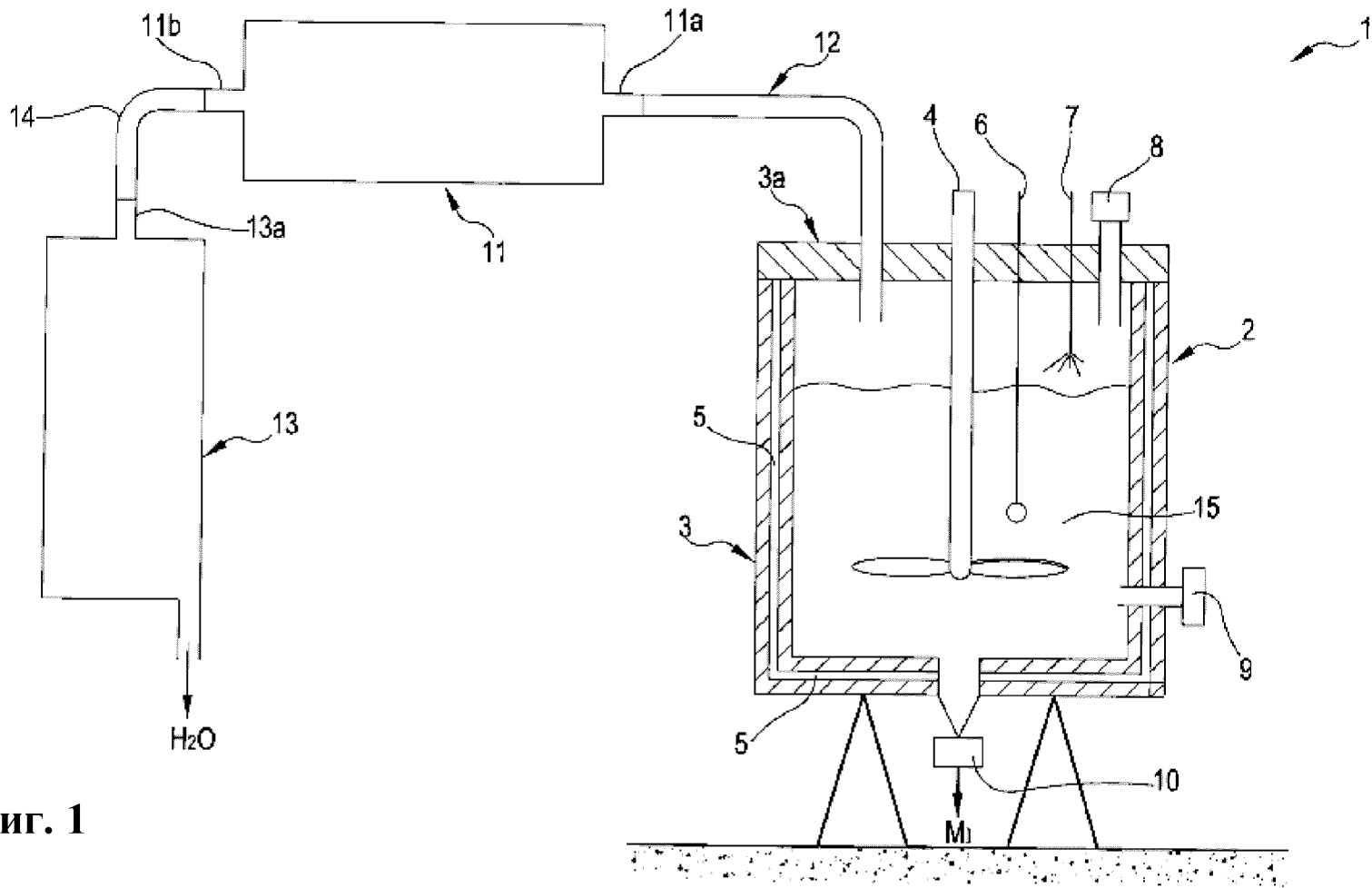
10. Композиция для применения по п.9, где указанная композиция предназначена для применения в способе профилактической и/или лечебной и/или симптоматической терапии (i) ревматоидного артрита воспалительного и невоспалительного происхождения, в частности остеоартрита; (ii) воспалительных состояний суставов, отличных от ревматоидного артрита; (iii) псориаза, волчанки, заболеваний пародонта или сердечно-сосудистых или сердечных заболеваний; (iv) посттравматических заболеваний костно-суставного и опорно-двигательного аппарата, включая связанные со спортом травмы и спортивную пубалгию; (v) дегенеративных заболеваний суставов, предпочтительно остеоартрита, гонартроза, коксартроза и/или (vi) воспалительных/травматических состояний, связанных с сухожилиями и мышцами, путем введения нуждающемуся в этом субъекту.

11. Композиция по любому из пп.1-10, где указанная композиция приготовлена для перорального применения.

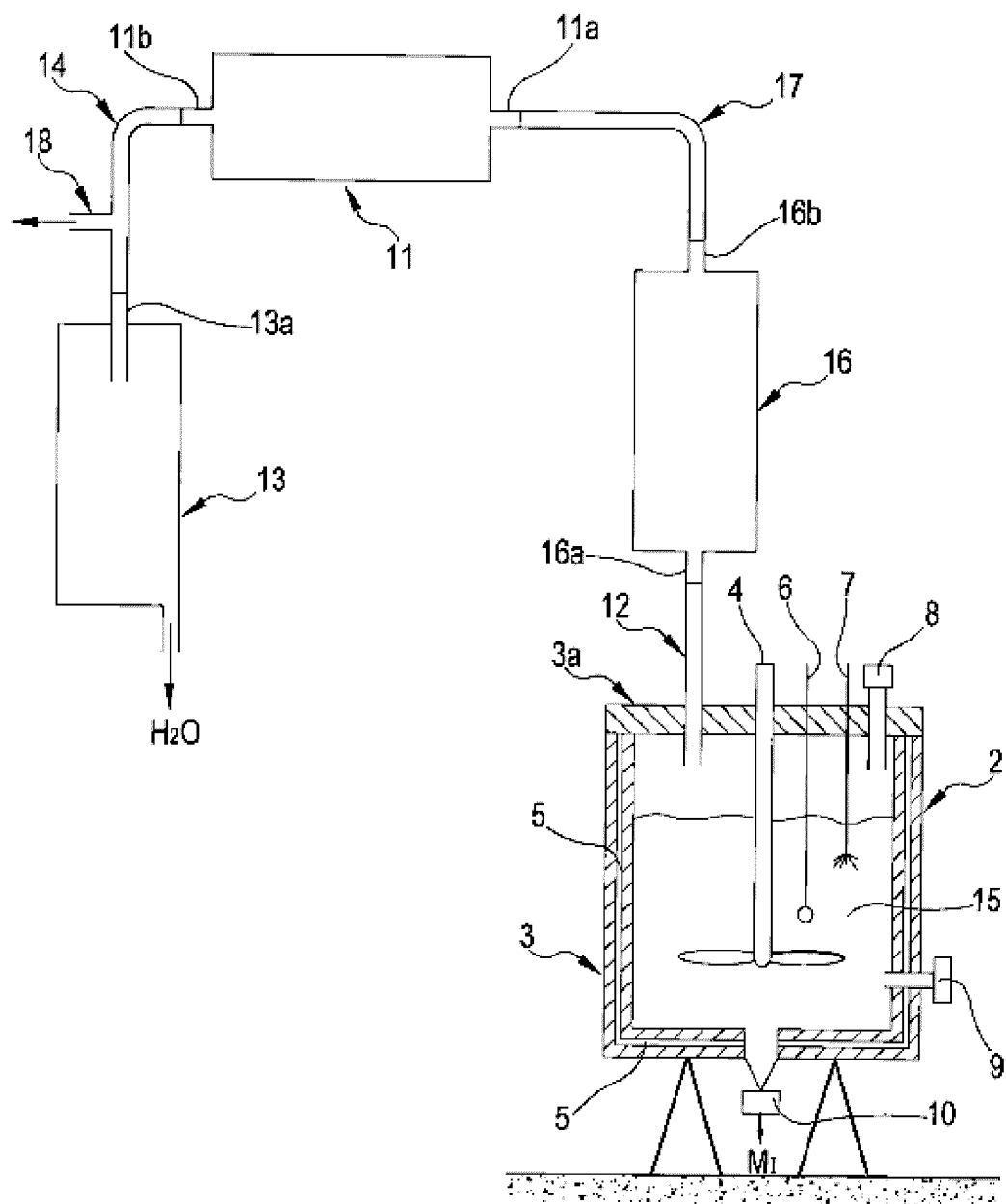
12. Композиция по любому из пп.1-10, где указанная композиция приготовлена для местного или трансдермального применения; предпочтительно для местного применения.

13. Композиция по любому из пп.1-11, где указанная композиция представляет собой новый пищевой продукт или добавку к пищевому продукту или напитку или диетическую добавку, или композицию добавки к пищевому продукту или напитку или диетической добавки.

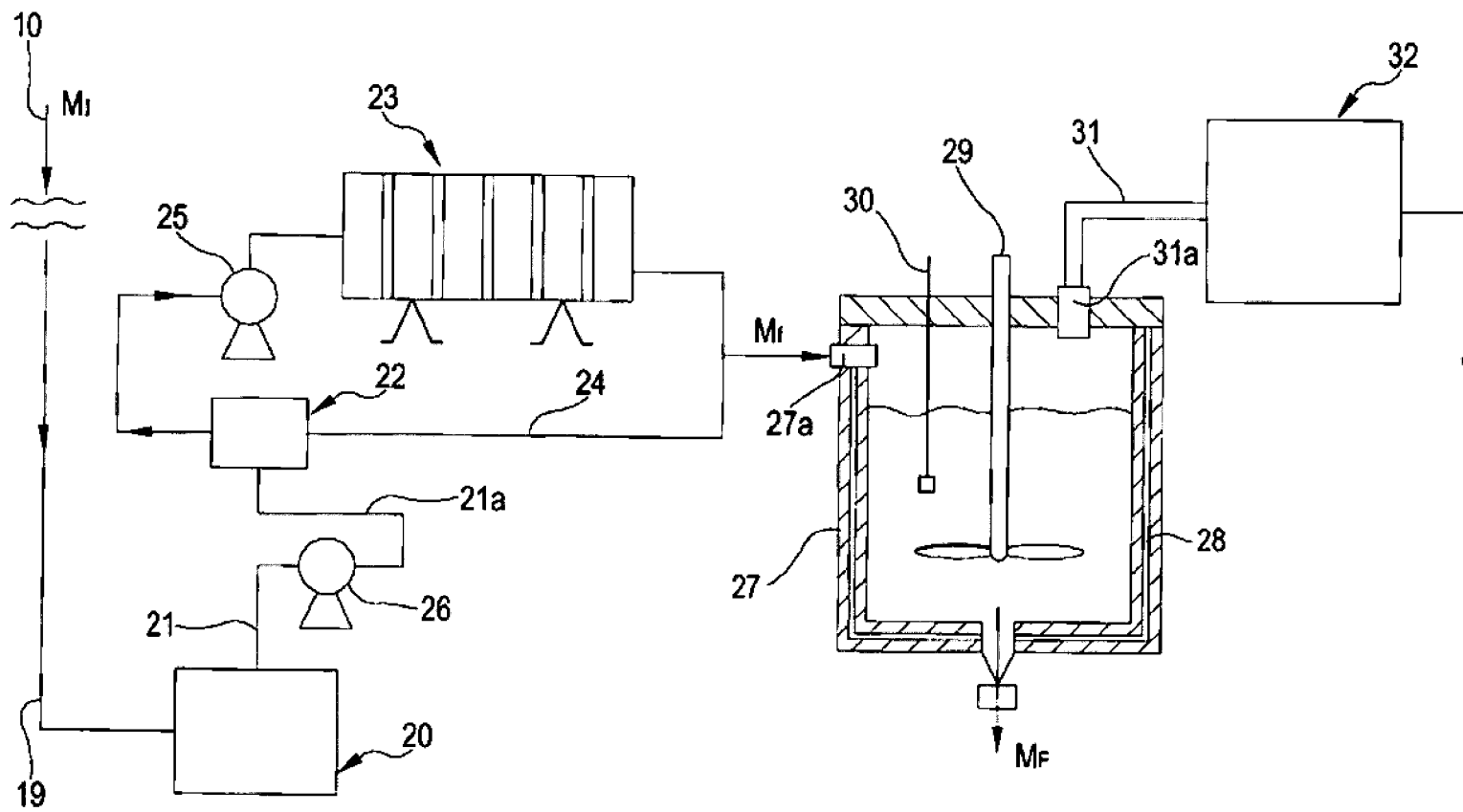
14. Композиция по любому из пп.1-12, где указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию или композицию для медицинского изделия.



**Фиг. 1**

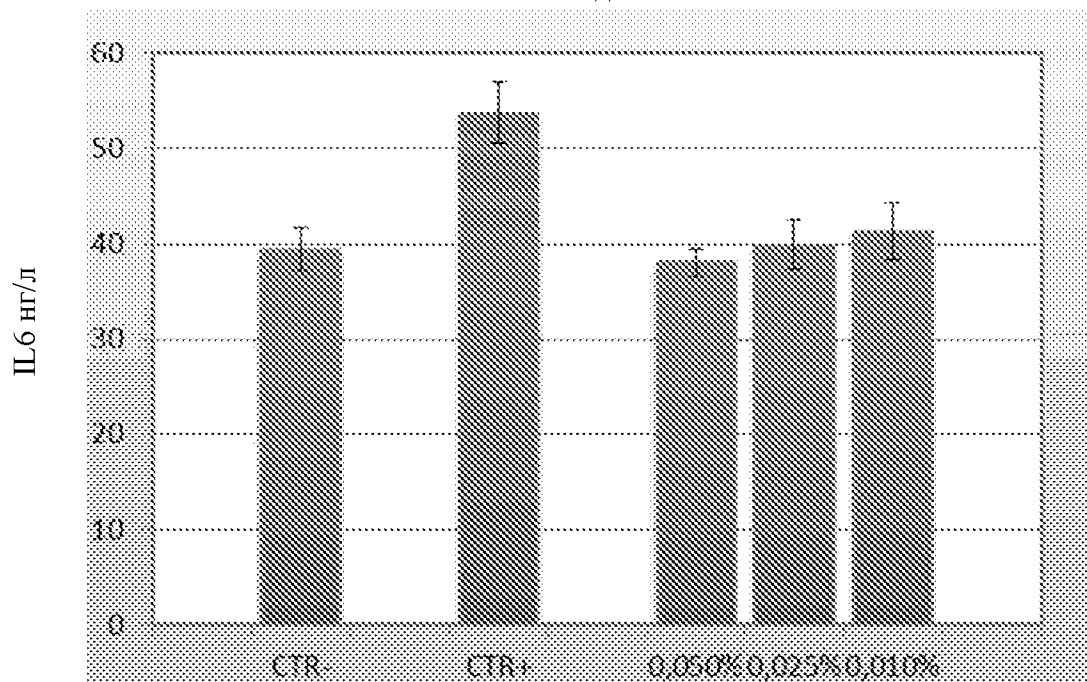


Фиг. 2



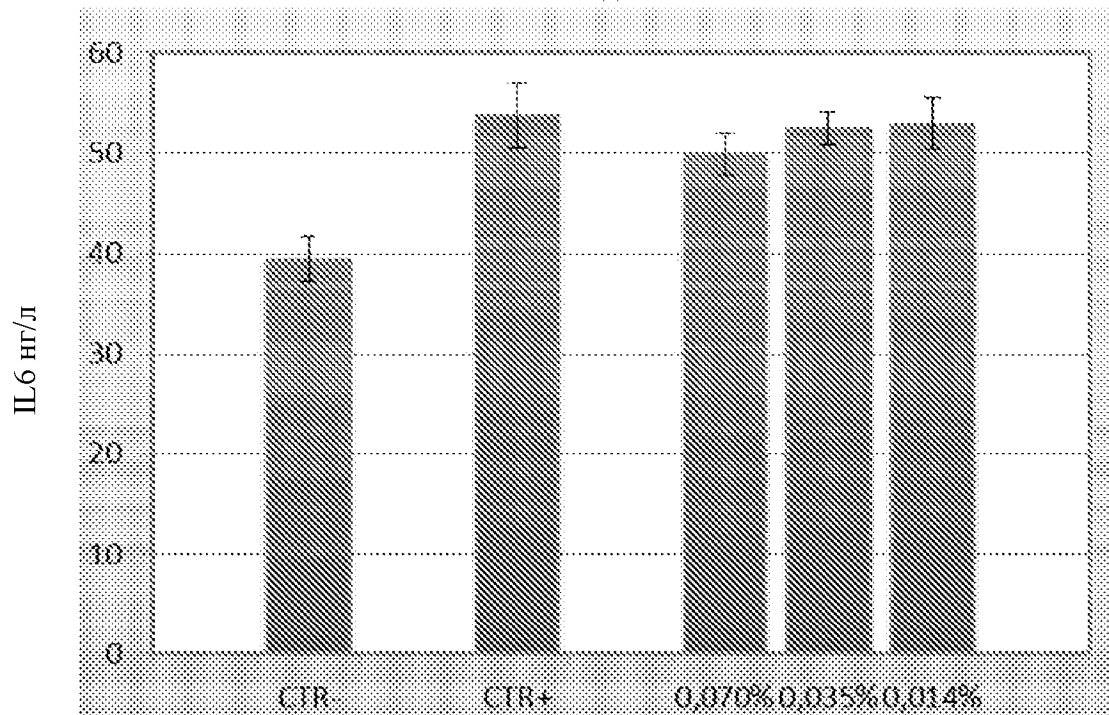
Фиг. 3

Продукт С1  
высвобождение ИЛ6



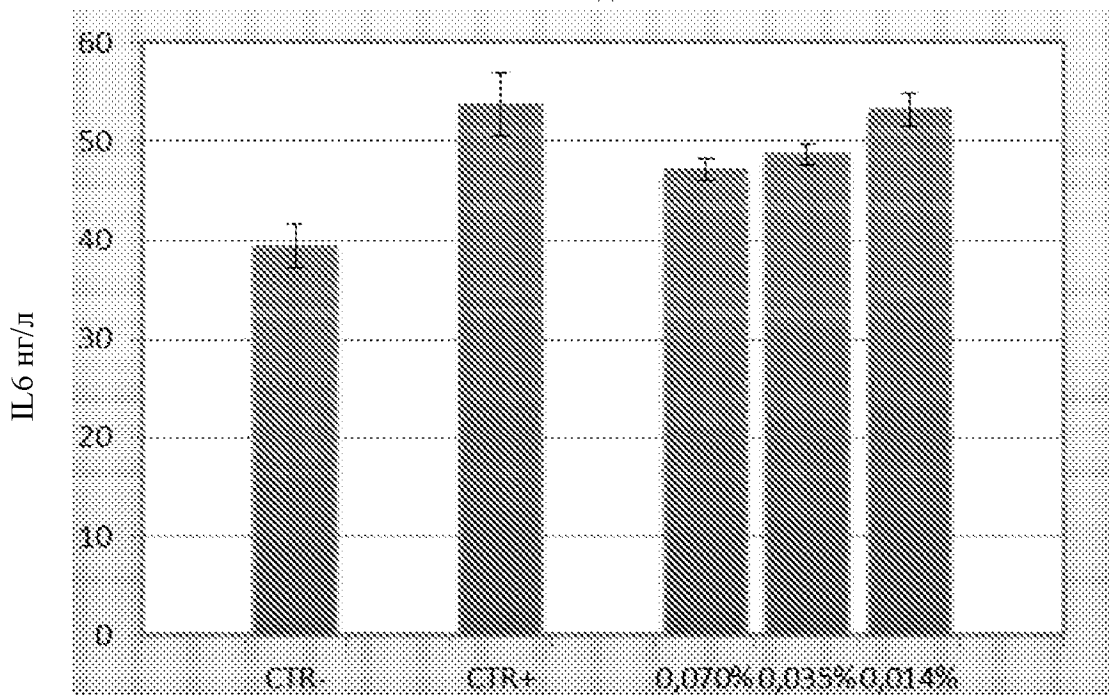
Фиг. 4А

АРНИКА 5,5 КРЕМ  
высвобождение ИЛ6



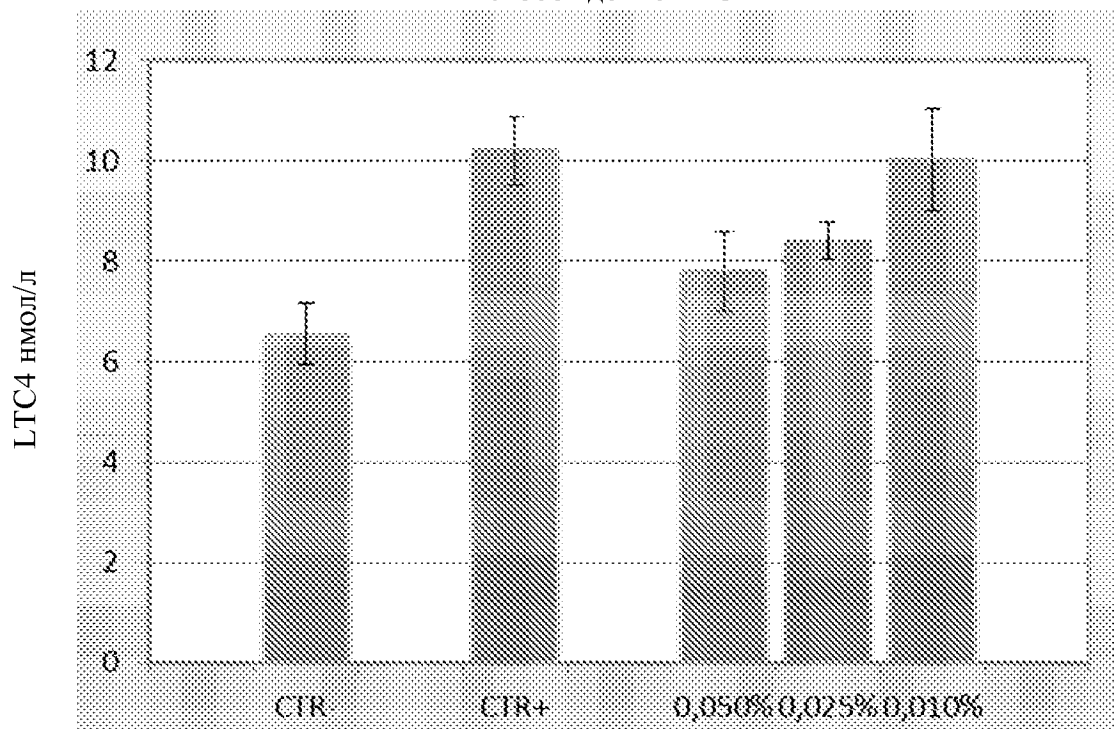
Фиг. 4В

ГЛЮКОЗАМИН 5,5 КРЕМ  
высвобождение ИЛ6



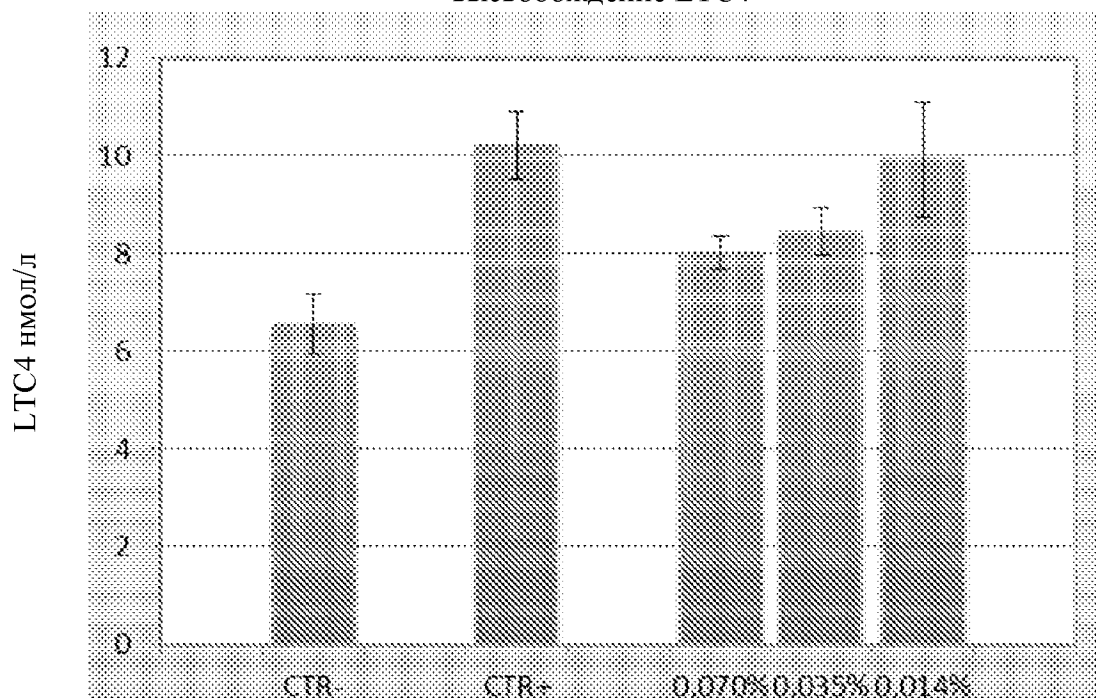
Фиг. 4С

ПРОДУКТ С1  
высвобождение LTC4



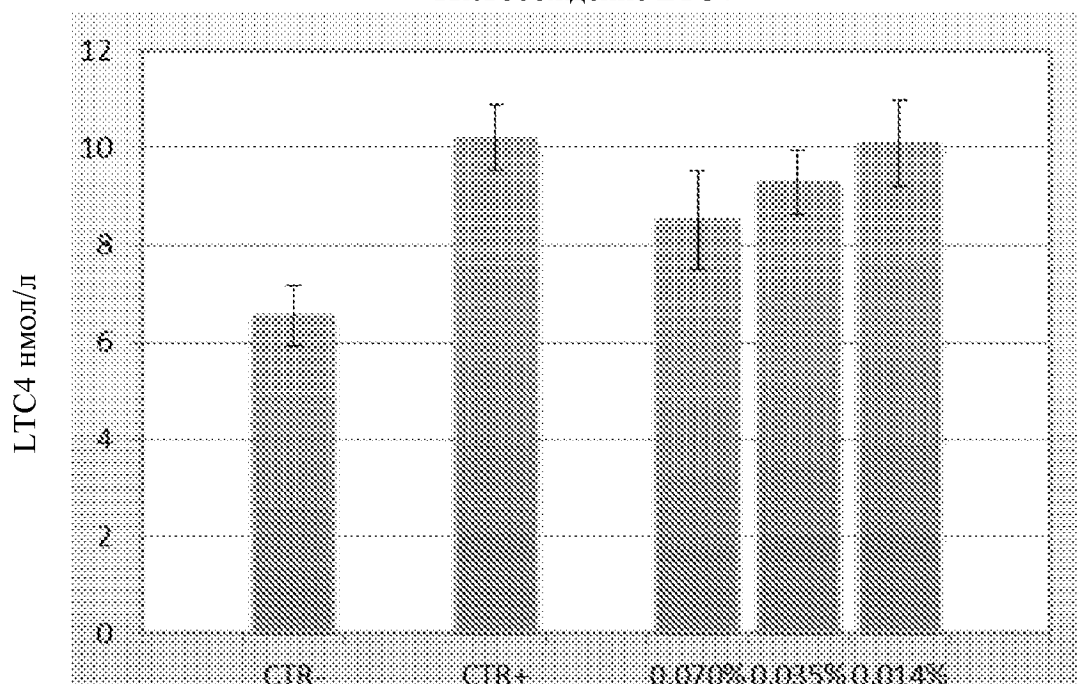
Фиг. 5А

АРНИКА 5,5 КРЕМ  
высвобождение LTC<sub>4</sub>



Фиг. 5В

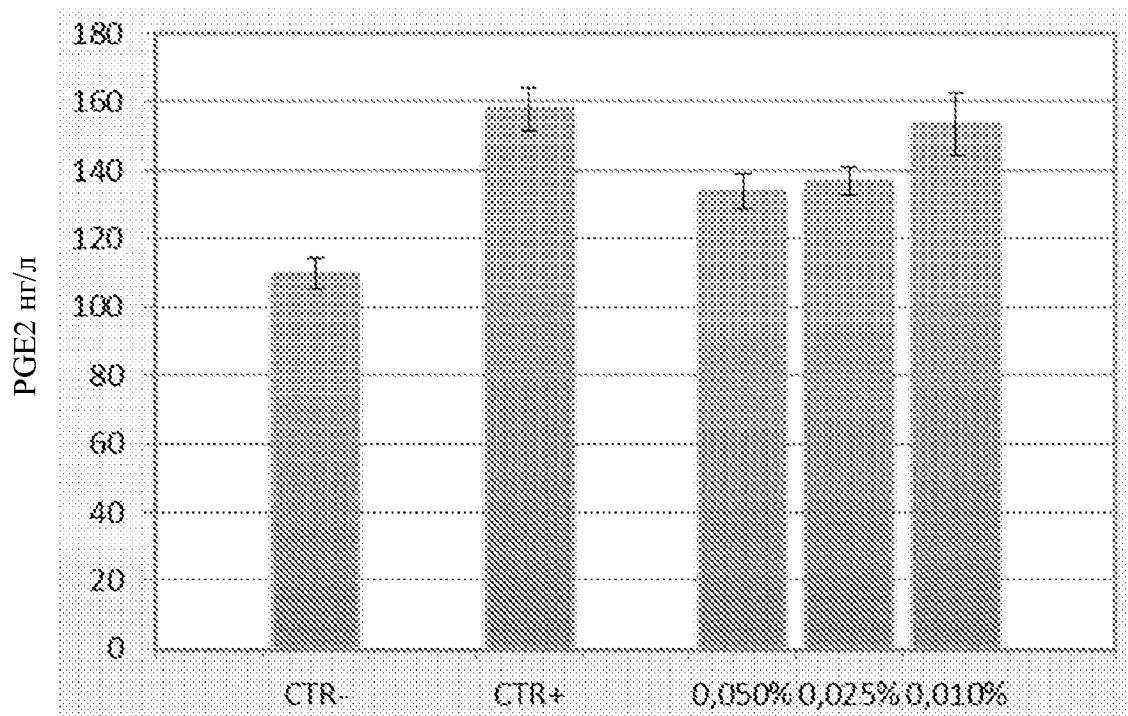
ГЛЮКОЗАМИН 5,5 КРЕМ  
высвобождение LTC<sub>4</sub>



Фиг. 5С

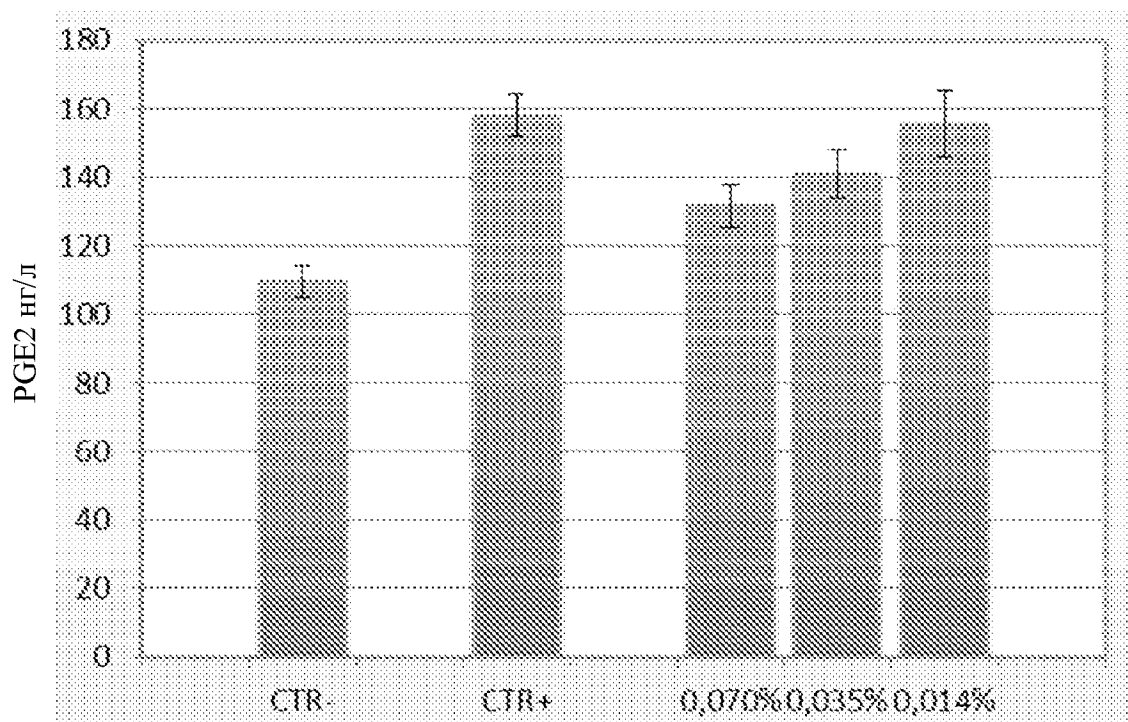


**ПРОДУКТ С1**  
высвобождение PGE2



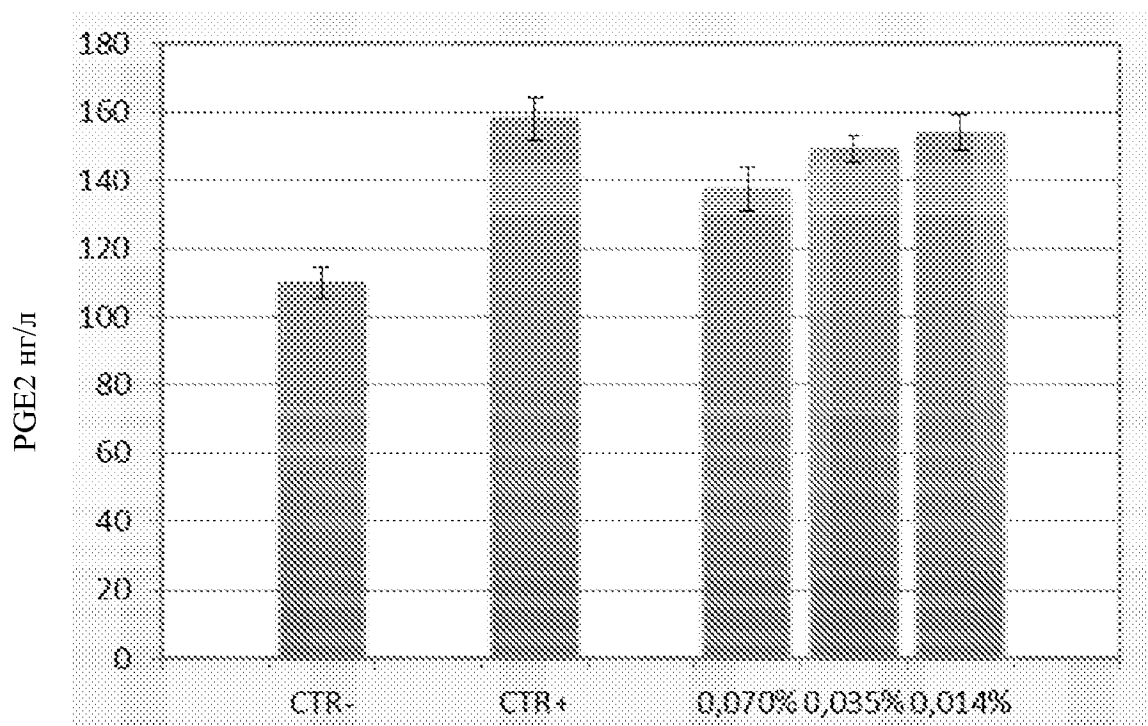
**Фиг. 6А**

**АРНИКА 5,5 КРЕМ**  
высвобождение PGE2



**Фиг. 6В**

ГЛЮКОЗАМИН 5,5 КРЕМ  
высвобождение PGE2



Фиг. 6С