

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки

2023.01.11

(22) Дата подачи заявки 2021.05.10

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01) **A61K 31/00** (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

- (54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ МЕТИЛФОЛАТ
- (31) 102020000010741
- (32) 2020.05.15
- (33) IT
- (86) PCT/EP2021/062374
- (87) WO 2021/228788 2021.11.18
- (71) Заявитель:АЛЬФАСИГМА С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

Марци Мауро, Сантаньелло Мозе, Мелони Пьетро, Парис Марта, Джорджи Фабрицио, Мерло Пик Эмилио (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении описана фармацевтическая и/или пищевая композиция, содержащая метилфолат в виде гранул вместе с солью производного карнитина, фармацевтически приемлемыми наполнителями и, необязательно, другими фармацевтическими или нутрицевтическими активными ингредиентами. Композиция может быть использована для перорального введения. Изобретение также относится к способу получения композиции, содержащей метилфолат в виде гранул, и ее применению для лечения нарушений, связанных с уменьшением количества метилфолата, когда метилфолат приносит пользу.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575805EA/061

КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ МЕТИЛФОЛАТ

Область изобретения

В настоящем изобретении описывается фармацевтическая и/или пищевая композиция, содержащая гранулы, включающие метилфолат, вместе с гранулами, содержащими соль производного карнитина, фармацевтически приемлемые эксципиенты и, необязательно, другие фармацевтические или нутрицевтические активные ингредиенты. Композиция может быть использована для перорального введения, предпочтительно, в виде таблетки или саше.

Изобретение также относится к способу получения композиции, содержащей метилфолат в виде гранул, и ее применению для лечения нарушений, связанных со снижением уровня метилфолата, когда метилфолат приносит пользу.

Уровень техники

L-5-метилфолат является метаболически активной формой фолиевой кислоты (витамина В9) и способен посредством переноса метильной группы преобразовывать гомоцистеин обратно в метионин даже при генетическом дефиците.

L-метилфолат или 6(S)-5-метилтетрагидрофолат [6(S)-5-МТНF] является основным биологически активным диастереоизомером фолиевой кислоты и основной формой фолиевой кислоты в кровотоке. Это также форма, которая транспортируется через мембраны в периферические ткани, а именно: через гематоэнцефалический барьер. В клетке 6(S)-5-МТНF используется для метилирования гомоцистеина с образованием метионина и тетрагидрофолата (THF). THF является непосредственным акцептором углеродной единицы для синтеза тимидин-ДНК, пуринов (РНК и ДНК) и метионина. Около 70% пищевых фолатов и клеточных фолатов состоит из 6(S)-5-МТНГ. Фолиевая кислота, синтетическая форма фолиевой кислоты, должна пройти ферментативное восстановление метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR), чтобы стать биологически активной. Генетические мутации MTHFR определяют неспособность клетки преобразовывать фолиевую кислоту в 6(S)-5-МТНF. D-метилфолат или 6(R)-5-метилтетрагидрофолат [6(R)-5-МТНГ] является другим диастереоизомером фолиевой кислоты. Исследования, при которых вводили дозы 2,5 мг в день или более, приводили к большему связыванию Dметилфолата с белками плазмы, чем L-метилфолата, что приводило к значительно более высокому почечному клиренсу L-метилфолата, чем D-метилфолата. Кроме того, Dметилфолат накапливается в тканях организма, прежде всего в печени. D-метилфолат не метаболизируется в организме и, предположительно, ингибирует регуляторные ферменты.

Критическая роль фолиевой кислоты в метаболизме головного мозга и ее метаболических путях известна, и было отмечено, что депрессивные симптомы являются одним из наиболее частых психоневрологических проявлений в случаях дефицита фолиевой кислоты. У пациентов с депрессией уровень фолиевой кислоты в крови в среднем на 25% ниже, чем у здоровых людей, а низкий уровень фолиевой кислоты представляет

собой сильный предрасполагающий фактор к неблагоприятному исходу терапии антидепрессантами (Papakostas G.I. et al., Am J Psychiatry, 2012; 169 (12): 1267-74).

При лечении расстройств, связанных с депрессией и невропатиями, могут быть полезны другие соединения, такие как карнитин или его производные и витамины. Большинство фолиевых рецепторов находится в тонком кишечнике.

Метилфолат также может быть использован при лечении диабетической и периферической невропатии. Нейропатии вызывают онемение, а иногда и боль и слабость в кистях, руках, ступнях и ногах. Эти неврологические проблемы могут возникать и в других органах, включая пищеварительный тракт, сердце и половые органы. У пациентов с диабетом могут развиться невропатические проблемы в любое время, но чем тяжелее диабет у человека, тем выше риск развития указанных осложнений.

В ЕР 2781214 описан состав, содержащий аморфный L-5-метилтерагидрофолат кальция и цистеин, в качестве стабилизирующего агента, где состав получают с помощью процесса, включающего стадию смешивания МТНГ и цистеина и формирования лекарственной формы из полученной смеси. Указанная композиция может содержать дросперидон и эстрадиол для использования в качестве противозачаточного средства.

В CN 107812195 описана композиция, содержащая МТНГ с редуцирующим веществом, выбранным из витамина С и его соли, изовитамина С и его соли, меркаптоэтанола, цистеина, меркаптоэтилсульфоновой кислоты, дитиотреитола, восстановленного глутатиона, липоевой кислоты; композиция может дополнительно содержать эстроген и/или прогестерон для применения в качестве противозачаточного средства.

Monster Multi Dietary Supplement, как сообщается на http://www.gnpd.com, представляет собой коммерческий состав, содержащий 20 витаминов и минералов для функционального использования при сердечно-сосудистых заболеваниях, для здоровья костей и иммунной системы. МТНF и L-карнитин входят в список нескольких компонентов, входящих в состав капсул.

В патенте США 6441168 описаны четыре стабильные кристаллические формы кальциевой соли 5-метил-(6R,S), -(6R)- и -(6S)-тетрагидрофолиевой кислоты, способ их получения и применение при производстве лекарственных средств и пищевых добавок.

Также карнитин и производные карнитина известны своим благотворным действием при заболеваниях, связанных с депрессией и неврологическими заболеваниями.

В US 4346107 описано применение ацетил-L-карнитина для терапевтического лечения больных с нарушением метаболизма головного мозга, например, при состояниях старческой и пресенильной психомоторной инволюции и при старческом и пресенильном слабоумии.

В патенте США 4343816 описано применение ацетил-L-карнитина для терапевтического лечения пациентов с заболеваниями периферических сосудов, такими как болезнь Рейно.

В WO 98/57629 описано применение ацетил-L-карнитина для терапевтического лечения молодых людей, страдающих аффективными расстройствами, классифицируемыми как дистимия, и депрессивной, раздражительной, циклотимической личностью или темпераментом, предполагающим явное злоупотребление психотропными веществами.

В WO 03/066041 описано применение ацетил-L-карнитина для терапевтического лечения депрессии у гериатрических субъектов без деменции с большим депрессивным расстройством (NDG-MDD).

В ЕР 0256999 описано применение ацетил-L-карнитина для лечения острых и/или хронических периферических невропатий.

В ЕР 1171111 описаны гранулы ацетил-L-карнитина, пригодные для изготовления таблеток без разложения активного ингредиента, и решается проблема нестабильности карнитина и его производных в присутствии небольших количеств воды.

Витамины группы В могут быть использованы для лечения и профилактики невропатий, связанных с дефицитом указанных витаминов, но также являются ценным помощником в случае недефицитных невропатий благодаря их обезболивающему, нейропротекторному и противовоспалительному действию. Витамины группы В, в частности В6 (пиридоксин) и В12 (кобаламин), обладают обезболивающим действием, особенно при комбинированном приеме, благодаря большей доступности и/или эффективности норадреналина И 5-гидрокситриптамина, нейротрансмиттеров, оказывающих ингибирующее действие при передаче ноцицептивной боли. Указанные витамины специфически ингибируют некоторые патофизиологические процессы, связанные с невропатической болью, с дозозависимым обезболивающим эффектом; более высокие дозы соответствуют более немедленному и устойчивому эффекту на болевые симптомы. Наконец, витамины группы В являются важным терапевтическим средством при лечении периферических невропатий благодаря их нейропротекторному действию: они участвуют в многочисленных клеточных метаболических реакциях, таких как метаболизм аминокислот (витамин В6), синтез и регуляция ДНК и жирных кислот, выработка энергии и метилирование фолиевой кислоты (витамин В12); витамин В12 также стимулирует процессы миелинизации, участвуя в замещении фосфатидов, основных составляющих миелиновых волокон.

Фолаты, в частности соль кальция, используются и продаются для всех целей, при которых в организме наблюдается дефицит указанного соединения, например, при невропатиях и депрессивных состояниях, но на их стабильность влияют различные условия окружающей среды, такие как изменения рН, температуры, кислорода или воздействия света.

Также существовала потребность в фармацевтических или пищевых композициях, включающих метилфолат вместе с активными ингредиентами, такими как карнитин или его производные, витамины и т.д., для лечения депрессивных и нейропатических синдромов,

стабильных во времени, без какого-либо разложения МТНF. В случае с последними для них также было полезно включать такие витамины, как витамин B6 и витамин B12.

Проблема стабильности 5-метилтетрагидрофолата особенно актуальна при производстве и хранении фармацевтических и нутрицевтических композиций, а также содержащих другие активные ингредиенты, которые могут влиять на стабильность конечной композиции. МТНГ нестабилен в различных условиях окружающей среды, таких как изменения рН, температуры, кислорода или воздействия света, что затрудняет интеграцию с пищевыми системами.

Учитывая нестабильность метилфолата и его сильную склонность к деградации, было необходимо иметь композицию, содержащую метилфолат, который был бы стабилен во времени. Поэтому было важно, чтобы МТНГ в указанной композиции не разрушался также другими ингредиентами композиции, такими как соли и/или гидратированные ингредиенты. Чтобы решить проблему плохой стабильности, Švarc P.L et al. в J. of Food Eng. 277, 2020, 109901 инкапсулировали МТНГ с помощью процесса электрораспыления в присутствии биополимеров.

Liu Y. et al. в работе J. Agric. Food Chem. 2013, 61, 1, 247-254, решали проблему стабильности МТНF с помощью метода микрокапсулирования аскорбата.

Было необходимо получить стабильные, промышленно масштабируемые препараты МТНГ для включения в фармацевтические или нутрицевтические композиции, получаемые с помощью воспроизводимых процессов, которые могли бы быть использованы для всех людей с дефицитом фолиевой кислоты и всех людей, на которых метилфолат оказывает благотворное действие.

Также необходимо было найти способ получения фармацевтических или нутрицевтических композиций, содержащих L-5-метилтетрагидрофолат в сочетании с другими активными ингредиентами, сохраняющих стабильность конечного продукта.

Обнаружена и является целью настоящего изобретения стабильная композиция, включающая гранулы, содержащие метилфолат, причем гранулы содержат соль производного карнитина, предпочтительно, соль ацетил-L-карнитина, вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и, необязательно, вместе с другими природными или синтетически активными ингредиентами, что является предметом настоящего изобретения.

Композиция включает гранулы, содержащие L-метилфолат кальция (МТНF) в кристаллической форме в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) вместе с гранулами, содержащими соль производного карнитина, предпочтительно, соль ацетил-L-карнитина, в количестве от 50 до 90% в расчете на массу готовой композиции, а также вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Композиция стабильна при температуре 25°C в течение по меньшей мере 6 месяцев без какого-либо разложения МТНF.

Гранулы метилфолата, входящие в конечную композицию, могут характеризоваться содержанием метилфолата в количестве от 2 до 10 мас.% от массы гранулята.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к твердой композиции, включающей гранулы, содержащие L-метилфолат кальция (МТНF) в кристаллической форме в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) от массы готовой композиции, предпочтительно, с антиоксидантом или стабилизирующий агентом в количестве от 3 до 30% (масс./масс.) от массы гранул, а также гранулы, содержащие соль ацетил-L-карнитина, в количестве от 50 до 90% (масс./масс.) от массы готовой композиции, вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и необязательно с другими фармацевтическими или нутрицевтическими активными ингредиентами.

Гранулы метилфолата могут характеризоваться тем, что содержат антиоксидант или стабилизирующий агент в массовом соотношении метилфолат/антиоксидант от 1:1 до 1:20.

В изобретении описывается способ получения композиции согласно изобретению, включающий следующие стадии:

- а) получение гранул, содержащих МТНF, включающее смешивание МТНF в количестве от 3 до 10% (масс./масс.) с антиоксидантом или стабилизирующий агентом в количестве от 3 до 30%, предпочтительно, от 3 до 15% (масс./масс.), и, необязательно, разбавителем в количестве от 50 до 90% (масс./масс.), а также связующим в количестве от 4 до 10% (масс./масс.) от массы гранулята с последующим сухим или влажным гранулированием;
- b) получение гранул, содержащих соль производного карнитина, предпочтительно, соль ацетил-L-карнитина, включающее гранулирование от 75 до 90% (масс./масс.) соли производного карнитина, предпочтительно, гидрохлорида L-ацетилкарнитина, необязательно, с 5-10% (масс./масс.) микрокристаллической целлюлозы и от 5 до 10% (масс./масс.) поливинилпирролидона от массы гранулята;
- с) смешивание гранул, содержащих МТНF, полученных в соответствии со стадией а), с гранулами, содержащих соль производного карнитина, предпочтительно, соль ацетил-L-карнитина, полученными в соответствии со стадией b), с внегранулярными наполнителями; и, необязательно,
 - d) прессование смеси, полученной на стадии с).

Композиция согласно изобретению, содержащая гранулы МТНГ, может быть использована для всех лиц, для которых метилфолат приносит пользу и оказывает благотворное действие, лиц с недостаточным его потреблением с пищей, лиц с низкими значениями L-метилфолата в спинномозговой жидкости, плазме и/или крови, лиц с симптомами, связанными с депрессией в любой форме (расстройство настроения), биполярным расстройством, когнитивными расстройствами, психотическими расстройствами, шизофренией и расстройствами, связанными с эндотелиальной дисфункцией, такими как невропатии, периферические невропатии или диабетические невропатии.

Описание фигур

На **Фигуре 1** показано время иммобильности (A) в FST на контрольных (Ctrl) мышах, получавших внутрибрюшинно в течение 3 дней физиологический раствор, и на мышах CUS, получавших внутрибрюшинно в течение 3 дней физиологический раствор, MF 3 мг/кг, LAC 30 мг/кг или LAC 30+MF 3 мг/кг. После 3 дней обработки время иммобилизации значительно сократилось у мышей CUS при применении LAC 30 мг/кг+MF 3 мг/кг, n=8, среднее значение±SEM. *p<0,05 по сравнению с физиологическим раствором CUS, CUS LAC 30 мг/кг и CUS MF 3 мг/кг в A и по сравнению с Ctrl физиологическим раствором в B. F (4,35)=10,95 в A и F (4,35)=3,028 в B.

На **Фигуре 2** представлен вестерн-блоттинг и репрезентативные блоты белка BDNF (зрелая форма) в лобной коре головного мозга мышей Ctrl, получавших 14 дней внутрибрюшинно физиологический раствор, и мышей CUS, которых обрабатывали в течение 14 дней внутрибрюшинно физиологическим раствором. МF 3 мг/кг. LAC 30 мг/кг или LAC 30+MF 3. n=2-6 мышей в группе. *p<0,05 по сравнению со всеми остальными группами. F(4,20)=7,459.

Описание изобретения

В изобретении описывается твердая композиция, включающая гранулы, содержащие L-5-метил-(6S)-тетрагидрофолат кальция, также известный как L-5-МТНГ, L-метилфолат, L-5-метилтетрагидрофолат или (6S)-5-МТНГ, L-5-Ме-Н4Г, L-метилфолат и Метафолин®, далее обозначаемые как метилфолат, или МНТГ, или метилфолат кальция (далее также обозначаемые как гранулы МТНГ), вместе с гранулами, содержащими соль производного карнитина (далее также обозначаемые как гранулы карнитина) и фармацевтически приемлемые эксципиенты и, необязательно, другие фармацевтические или нутрицевтические активные ингредиенты.

L-5-метил-(6S)-тетрагидрофолат (МТНF) кальция, содержащийся в композиции по изобретению, находится в кристаллической форме, выбранной из формы II, формы IV, как описано в US 6441168, предпочтительно, в форме I.

Композиция, включающая МТНГ в виде гранул и соль производного карнитина в виде гранул, может быть использована для всех людей, для которых МТНГ и производное карнитина являются полезными и имеют положительный эффект. МТНГ может быть использован для лиц с низкими значениями L-метилфолата в спинномозговой жидкости, плазме и/или крови, у которых есть симптомы, связанные с депрессией, шизофренией, когнитивными расстройствами или психотическими расстройствами. Композиция по изобретению является может быть использована для лечения и/или профилактики симптомов, связанных с депрессией, когнитивными расстройствами или психотическими расстройствами.

МТНГ также может быть использован при лечении нарушений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, таких как невропатии, периферические невропатии и диабетические невропатии. Композиция по изобретению может быть использована для лечения и/или профилактики расстройств, связанных с депрессией и/или шизофренией, периферической невропатией и диабетической невропатией.

Описанная композиция представляет собой фармацевтическую или нутрицевтическую композицию или пищевую добавку.

Композиция в твердой форме может быть в виде таблеток, капсул или гранул для приготовления суспензии, предназначенной для перорального введения.

Композиция содержит МТНГ в виде гранул в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) от массы конечной композиции и ацетил-L-карнитин в количестве от 50 до 90% относительно общей массы композиции.

Гранулы МТНГ характеризуются тем, что содержат антиоксидант и/или стабилизирующий агент в массовом соотношении метилфолата к антиоксиданту/стабилизирующему агенту в диапазоне от 1:1 до 1:20.

Гранулы МТНГ содержат МТНГ в количестве в диапазоне от 2 до 10% (масс./масс.) и антиоксидант и/или стабилизирующий агент в количестве в диапазоне от 3 до 30% (масс./масс.) вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Гранулы МТНГ могут содержать:

- антиоксидант или стабилизирующий агент, выбранный из группы, включающей природные или синтетические агенты или их смеси. Природный агент выбирают из группы, включающей аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, ресвератрол, витамин Е, каротиноиды, кофермент Q10, гидроксиацетофенон, циклодекстрины и сорбит или их смеси, предпочтительно, антиоксидант или стабилизирующий агент выбирают из аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты или их смеси. Синтетический агент выбирают из группы, включающей Captisol® (циклодекстрин), Vivapur® (карбоксиметилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза) или их смеси. Гранулы могут также содержать:
- разбавитель, выбранный из группы, включающей маннит, кукурузный крахмал, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, сахарозу, ксилит, сорбит, двухосновный фосфат кальция, карбонат кальция, каолин, безводный или гидратированный сульфат кальция, природные каучуки, солод, желатин или их смеси;
- связующий агент, выбранный из группы, включающей прежелатинизированный крахмал, целлюлозу, поливинилпирролидон, желатин, ПЭГ, сахарозу, сорбит, производные целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу, гуммиарабик, коповидон, крахмальный индикатор или их смеси.

Гранулы МТНГ могут также содержать:

- буферный агент, выбранный из группы, включающей фосфаты, кислые фосфаты калия или натрия, гидроксид натрия или калия или их смеси;
- хелатирующий агент, выбранный из группы, включающей натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, лимонную кислоту, сорбит, винную кислоту, фосфорную кислоту или их смеси;
- дегидратирующий агент, выбранный из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, коллоидный диоксид кремния, каолин, оксид

титана, оксид алюминия, лаурилсульфат натрия, силикаты алюминия и магния, полиэфир и полиэтилен или их смеси.

В одном аспекте гранулы МТНF содержат МТНF в количестве в диапазоне от 2 до 10% (масс./масс.), антиоксидант и/или стабилизирующий агент в количестве в диапазоне от 3 до 30% (масс./масс.), разбавитель в количестве в диапазоне от 50% до 90% (масс./масс.) и связующие в количестве в диапазоне от 2 до 10% (масс./масс.) от массы готового гранулята.

Гранулы МТНГ могут содержать от 2 до 8% (масс./масс.) МТНГ, от 5 до 25% (масс./масс.) антиоксиданта и/или стабилизирующего агента, предпочтительно выбранных из аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты или их смесей, от 60 до 90% (масс./масс.) разбавителя и от 3 до 8% (масс./масс.) связующих от массы готового гранулята.

Гранулы МТНF содержат от 2 до 8% (масс./масс.) МТНF, от 5 до 25% (масс./масс.) лимонной кислоты или аскорбиновой кислоты или их смесей, от 60 до 90% (масс./масс.) кукурузного крахмала или микрокристаллической целлюлозы и от 3 до 8% (масс./масс.) прежелатинизированного крахмала или гидроксипропилцеллюлозы от массы готового гранулята.

В другом аспекте гранулы содержат от 2 до 8% (масс./масс.) МТНF, от 5 до 15% (масс./масс.) аскорбиновой кислоты, от 70 до 90% (масс./масс.) маннита или модифицированного крахмала и от 2 до 6% (масс./масс.) гидроксипропилцеллюлозы от массы готового гранулята.

В другом аспекте гранулы содержат от 2 до 8% (масс./масс.) МТНF, от 5 до 15% (масс./масс.) лимонной кислоты, от 2 до 6% (масс./масс.) прежелатинизированного крахмала и от 70% до 90% (масс./масс.) кукурузного крахмала от массы готового гранулята.

В другом аспекте гранулы содержат от 3 до 8% (масс./масс.) МТНF, от 5 до 15% (масс./масс.) аскорбиновой кислоты, от 2 до 6% (масс./масс.) гидроксипропилцеллюлозы и от 70 до 90% (масс./масс.) микрокристаллической целлюлозы от массы готового гранулята.

В конкретном аспекте гранулят содержит 30 граммов метилфолата кальция, 60 граммов аскорбиновой кислоты, 1200 граммов кукурузного крахмала и 50 граммов прежелатинизированного крахмала.

Композиция содержит гранулы МТНГ в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) и гранулы, содержащие соль производного карнитина, в количестве от 60 до 95% (масс./масс.) от массы готовой композиции.

Производные карнитина могут быть выбраны из ацетил-L-карнитина, пропионилкарнитина и их солей, выбранных из гидрохлорида, фумарата, таурината или их смесей, предпочтительно, производным карнитина является ацетил-L-карнитин, более предпочтительно, гидрохлорид ацетил-L-карнитина.

В одном аспекте соли производных карнитина находятся в виде гранул.

В одном аспекте гидрохлорид ацетил-L-карнитина в виде гранул с поливинилпирролидоном и микрокристаллической целлюлозой присутствует в количестве от 50 до 90% (масс./масс.) от массы готовой композиции.

В другом аспекте гранула карнитина содержит гидрохлорид ацетил-L-карнитина в количестве от 75 до 90% (масс./масс.), карбоксиметилцеллюлозу в количестве от 5 до 10% (масс./масс.) и поливинилпирролидон в количестве от 5 до 10% (масс./масс.) от массы готового гранулята. В конкретном аспекте гранулы ацетил-L-карнитина получают в соответствии с EP 1171111.

В одном аспекте композиция находится в виде таблеток или гранулята для перорального введения.

Таблетки могут содержать гранулы МТНF в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) и гранулы ацетил-L-карнитин гидрохлорида в количестве от 50 до 95% (масс./масс.) от массы готовой композиции.

В одном аспекте композиция в виде таблетки содержит гранулы МТНГ в количестве от 5 до 40% (масс./масс.), гранулы ацетил-L-карнитина, предпочтительно, гидрохлорида, в количестве от 50 до 90% (масс./масс.), лубрикант в количестве от 0.1 до 15% (масс./масс.), глидант в количестве от 0.1 до 5% (масс./масс.) и разбавитель в количестве от 0 до 10% (масс./масс.) от массы таблетки.

Гранулы МТНF и гранулы ацетил-L-карнитина могут быть включены в пакетики с разовой дозой, где дозировка может варьироваться по мере необходимости.

Внегранулярные наполнители могут быть выбраны из разрыхлителей, глидантов, лубрикантов и разбавителей, витаминов, других активных ингредиентов или их смесей.

Разрыхлитель выбирают из группы, включающей гликолят крахмала натрия, повидон (сополимер винилпирролидона), кросповидон (сополимер поливинилпирролидона/винилацетата), прежелатинизированный крахмал, карбоксиметилцеллюлозу натрия (кармеллозу), сшитую карбоксиметилцеллюлозу (кроскармеллозу), гликолят крахмала натрия, силикат кальция или их смеси.

Лубрикант выбирают из группы, включающей стеарат магния или кальция, стеарилфумарат натрия, гидрогенизированные растительные масла, минеральные масла, полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, глицериды, бензоат натрия или их смеси.

Глидант выбирают из группы, включающей тальк, коллоидный диоксид кремния, осажденный диоксид кремния или их смеси.

Таблетка может содержать консервант, ароматизатор, краситель или подсластитель или их смеси.

Таблетка может быть покрыта пленочным покрытием, которое, необязательно, может представлять собой покрытие с контролируемым высвобождением.

В одном аспекте стандартная композиция в виде таблетки показана в таблице 1.

Таблица 1

| Ингредиент | % (масс./масс.) |
|----------------------------|-----------------|
| Гранулы ацетил-L-карнитина | 60-80 |
| Гранулы МТНF | 5-40 |
| Лубрикант | 4-15 |

| Глидант | 1-5 |
|-------------|------|
| Разбавитель | 0-10 |

В одном аспекте композиция для таблеток содержит гранулы МТНГ в количестве от 50 до 500 мг, гранулы гидрохлорида ацетил-L-карнитина в количестве от 500 до 800 мг и фармацевтически приемлемые эксципиенты, пригодные для изготовления таблеток.

В одном аспекте композиция для таблеток содержит МТНF в количестве от 2 до 30 мг, гидрохлорид ацетил-L-карнитина в количестве от 400 до 700 мг, аскорбиновую кислоту или лимонную кислоту или их смесь в количестве от 20 до 50 мг, лубрикант в количестве от 1 до 50 мг, глидант в диапазоне от 0,1 до 10 мг и разбавитель в диапазоне от 0 до 100 мг вместе с фармацевтически полезными эксципиентами для изготовления таблетки.

В конкретном аспекте стандартная композиция в виде таблетки показана в таблице 2.

Таблица 2

| | Ингредиент | Количество (мг) |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| | | 590 |
| | Ацетил-L-карнитин·HCl | (=500 мг ацетил-L- |
| Гранула ацетил-L- | | карнитина) |
| карнитина | Микрокристаллическая | 35 |
| | целлюлоза | 33 |
| | Поливинилпирролидон | 56 |
| | MTHF | 15 |
| Гранула метилфолата (GR6) | Аскорбировая кислота | 33 |
| | Кукурузный крахмал | 172 |
| | Прежелатинизированный | 23 |
| | крахмал | 23 |
| Внегранулярный | Стеарат магния | 10 |
| наполнитель | Creupur Murmin | 10 |
| Внегранулярный | Коллоидный диоксид | 3 |
| наполнитель | кремния | |
| Пленочное покрытие | Opadry AMB II | 40 |

В другом аспекте стандартная композиция в виде таблетки показана в таблице 3. Таблица 3

| | Ингредиент | Количество (мг) |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Гранула ацетил-L- | | 590 |
| | Ацетил-L-карнитин·HCl | (=500 мг ацетил - L- |
| | | карнитина) |

| | Микрокристаллическая целлюлоза | 35 |
|--------------------|-----------------------------------|-----|
| | Поливинилпирролидон | 56 |
| | Кальциевая соль метилфолата | 7,5 |
| | Аскорбировая кислота | 33 |
| Гранула MTHF GR15 | Микрокристаллическая целлюлоза | 190 |
| | Гидроксипропилцеллюлоза | 12 |
| | Стеарат магния | |
| | Коллоидный диоксид кремния | 3 |
| Пленочное покрытие | Opadry AMB II | 40 |

В другом аспекте композиция в виде таблетки может содержать витамины, которые могут быть выбраны из водорастворимых витаминов и жирорастворимых витаминов или их смесей.

Водорастворимые витамины выбирают из группы, включающей витамин В1 (тиамин или аневрин), витамин В2 (рибофлавин или лактофлавин), витамин В3 или витамин РР (ниацин или никотиновая кислота), витамин В5 или витамин W (пантотеновая кислота), витамин В6 или витамин Y (пиридоксин, или пиридоксамин, или пиридоксаль), витамин В8, или витамин H, или витамин I (биотин), витамин В9, или витамин ВС, или витамин М (фолиевая кислота, или птероил(моно)глутаминовая кислота, или фолацин), и витамин В12 (кобаламин).

Жирорастворимые витамины выбирают из группы, включающей витамин A (ретинол и ретиноиды), витамин D (D2: эргокальциферол, D3: холекальциферол), витамин E (токоферол), витамин K (K1: нафтохинон, K2: филлохинон, K3: менахиноны, менадион), витамин F (альфа-линоленовая кислота, омега-3) и витамин Q (убихинон, кофермент Q).

Витамины могут быть включены в виде порошка и/или гранул.

В одном аспекте композиция содержит гранулы МТНГ в количестве от 5 до 40% (масс./масс.), гранулы ацетил-L-карнитина, предпочтительно, HCl соли, от 50 до 90% (масс./масс.), водорастворимые витамины в диапазоне от 0 до 10% (масс./масс.), лубрикант от 0,1 до 5% (масс./масс.), глидант от 0,1 до 1% (масс./масс.) и разбавитель от 0 до 10% (масс./масс.) от массы готовой таблетки, и таблетка, необязательно, может быть покрыта пленкой.

Таблетка может быть покрыта оболочкой, предназначенной для достижения контролируемого высвобождения активных ингредиентов.

В одном аспекте композиция содержит гранулы МТНF в количестве от 5 до 30% (масс./масс.), гранулы ацетил-L-карнитина, предпочтительно, HCl соли, от 60 до 90% (масс./масс.), водорастворимые витамины в диапазоне от 1 до 5% (масс./масс.), лубрикант

от 1 до 5% (масс./масс.), глидант от 0,1 до 1% (масс./масс.) и разбавитель от 0 до 10% (масс./масс.) от массы таблетки, и таблетка, необязательно, может быть покрыта пленкой.

В другом аспекте композиция для таблеток содержит гранулы МТНF в количестве от 50 до 500 мг, гранулы ацетил-L-карнитина, предпочтительно, HCl соли, в количестве от 500 до 800 мг, водорастворимые витамины в количестве от 2 до 50 мг, лубрикант в количестве от 1 до 50 мг., глидант в диапазоне от 1 до 10 мг и разбавитель в диапазоне от 1 до 100 мг вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В другом аспекте композиция для таблеток содержит от 400 до 700 мг гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина, гранулы МТНF, соответствующие количеству МТНF в диапазоне от 2 до 25 мг, витамин B6 в диапазоне от 10 до 50 мг, витамин B12 в диапазоне от 1 до 10 мг, аскорбиновую или лимонную кислоту в диапазоне от 5 до 50 мг, лубрикант в диапазоне от 1 до 50 мг, глидант в диапазоне от 1 до 10 мг и разбавитель в диапазоне от 0 до 100 мг.

В конкретном аспекте стандартная композиция в виде таблетки показана в таблице 4.

Таблица 4

| | Ингредиент | Количество (мг) | |
|-------------------------------|--------------------------------|---|--|
| Гранула ацетил-L- | Ацетил-L-карнитин·HCl | 590 (=500 мг ацетил-L- карнитина) | |
| карнитина | Микрокристаллическая целлюлоза | 35 | |
| | Поливинилпирролидон | 56 | |
| | Кальциевая соль метилфолата | 3 | |
| Гранула МТНГ | Аскорбировая кислота | 6 | |
| GR3 | Кукурузный крахмал FU | 72 | |
| | Прежелатинизированный крахмал | 5 | |
| Внегранулярный наполнитель | Витамин В6 | 35 | |
| Внегранулярный наполнитель | Витамин В12 | 2 | |
| Внегранулярный наполнитель | Кукурузный крахмал FU | 48 | |
| Внегранулярный наполнитель | Стеарат магния | 10 | |
| Внегранулярный наполнитель | Коллоидный диоксид кремния | 3 | |

| Пленочное покрытие | Opadry AMB II | 35 |
|--------------------|---------------|----|
|--------------------|---------------|----|

Таблетка, содержащая гранулы МТНГ в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) и гранулы ацетил-L-карнитина, предпочтительно, HCl соли, (масс./масс.) в количестве от 50 до 90%, согласно изобретению имеет то преимущество, что является стабильной при хранении при температуре 25°C, относительной влажности (RH) 60%, в течение не менее 6 месяцев и при температуре 40°C, RH 75%, в течение 6 месяцев, стабильность определяется как сохранение значения анализа МТНГ выше 90%.

Таблетка по изобретению, содержащая гранулы МТНF в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) и гранулы ацетил-L-карнитина, предпочтительно, HCl соли, в количестве от 50 до 90% (масс./масс.), характеризуется содержанием воды, определенным методом Карла Фишера, менее 5%, значение твердости в диапазоне от 4 до 20 Кп и значение хрупкости в диапазоне от 0,1 до 1%.

Композиции, содержащие МТНF в виде гранул вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и, необязательно, другими активными ингредиентами, имеют то преимущество, что они не подвержены разложению. МТНF в гранулах остается стабильным даже в присутствии гидратированных ингредиентов, которые обычно приводят к его деградации, таких как витамины или соли.

Композиции, содержащие МТНF в гранулах, вызывают восстановление значения анализа по сравнению с T0, в отличие от композиций, в которых МТНF присутствует в таблетках в виде порошка кальциевой соли метилфолата и подвергается прямому прессованию (сравнительные примеры).

Композиция, содержащая гранулы МТНF, стабильна, и данные анализа МТНF сохраняется в течение по меньшей мере шести месяцев при температуре 25°C без какоголибо разложения метилфолата.

Другим аспектом изобретения является способ получения композиции для таблеток, включающей гранулы МТНГ в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) и гранулы ацетил-L-карнитина, предпочтительно, HCl соли, в количестве от 50 до 90% (масс./масс.) от массы готовой композицией.

Способ приготовления таблетки согласно изобретению включает:

- а) получение гранул МТНГ;
- b) получение гранул производного соли карнитина, предпочтительно, ацетил-L-карнитина, предпочтительно, HCl соли;
- с) смешивание гранул, полученных на стадиях а) и b) с внегранулярными наполнителями;
 - d) прессование смеси, полученной на стадии с), и
 - е). необязательно, покрытие пленкой.
 - В соответствии с предпочтительным вариантом изобретения способ включает:
- смешивание гранул МТНГ и соли производного карнитина, предпочтительно, гранул ацетил-L-карнитина, предпочтительно, HCl соли, с внегранулярными наполнителями;

- прессование полученной таким образом смеси и
- необязательно, покрытие пленкой.

Гранулы, полученные в соответствии со стадией а), можно, необязательно, использовать и смешивать с другими активными ингредиентами и с фармацевтически приемлемыми эксципиентами для изготовления композиций в однодозовых саше.

Гранулы МТНГ могут быть получены путем сухой или влажной грануляции, смешивания МТНГ в количестве от 3 до 10% (масс./масс.) с антиоксидантом или со стабилизирующим агентом в количестве в диапазоне от 3 до 15% (масс./масс.), разбавителем в количестве в диапазоне от 50 до 90% (масс./масс.) и связующим в количестве в диапазоне от 4 до 10% (масс./масс.) от массы гранулята.

Изготовление гранул карнитина включает гранулирование соли производного карнитина, предпочтительно, ацетил-L-карнитина, более предпочтительно, гидрохлорида, в количестве от 75 до 90% (масс./масс.) с микрокристаллической целлюлозой в диапазоне от 5 до 10% (масс./масс.) и поливинилпирролидона в диапазоне от 5 до 10% (масс./масс.) от массы гранулята.

Полученные гранулы, предпочтительно, просеивают через сито с размером ячеек от 400 до 800 мкм.

Гранулы МТНГ смешивают с гранулами карнитина, предпочтительно, гранулами гидрохлорида ацетил-L-карнитина, в массовом соотношении от 1:3 до 1:10, и полученную гомогенную смесь смешивают с внегранулярными наполнителями.

Гранулы МТНГ в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) смешивают с гранулами карнитина, предпочтительно, гранулами ацетил-L-карнитина, в количестве от 55 до 85% (масс./масс.), добавляют к гомогенной смеси лубрикант в количестве от 0,1 до 5% (масс./масс.), глидант от 0,1 до 5% (масс./масс.) и разбавитель от 0 до 10% (масс./масс.). К смеси могут быть добавлены другие фармацевтически приемлемые эксципиенты и природные или синтетические активные ингредиенты.

К смеси гранул МТНГ и гранул карнитина, предпочтительно, соли ацетил-L-карнитиновой, полученной на стадии с), могут быть добавлены витамины группы В количестве от 0 до 10% (масс./масс.) от массы готовой композиции. Наконец, гомогенную смесь прессуют, и полученные таблетки покрывают пленкой.

В настоящем изобретении *in vivo* продемонстрировано на модели животных с депрессией, что комбинация МТНF и LAC (ацетил-L-карнитин) эффективна при лечении депрессии с синергетическим эффектом.

Исследование на животных проводилось на экспериментальной модели, подвергавшейся хроническому непредсказуемому стрессу (CUS), как описано в работе J H Cryan et al. in J. Neubiorev. 2005, 03, 009, в течение 4 недель для индуцирования депрессивного фенотипа CUS. CUS позволяет воспроизводить депрессивный фенотип, реагирующий на стандартное лечение антидепрессантами, *in vivo* у млекопитающих. Животных разделяли на пять групп, и группу, получавшую комбинацию МТНF с LAC, сравнивали с группами, получавшими МТНF и LAC по отдельности. Все группы

сравнивали с группой, получавшей физиологический раствор, и с группой, не подвергавшейся CUS.

Мышей подвергали CUS в течение 4 недель, и обработку препаратом начинали на 3-й неделе CUS и продолжали до конца 4-недельного лечения.

Для оценки антидепрессивного действия выбранного продукта LAC и МТНГ животных подвергали тесту принудительного плавания («FST»), как описано J H Cryan et al. в J. Neubiorev. 2005, 03, 009, и измерили общее время иммобильности, выраженное для четырех групп животных.

В результате в группах животных после 3-дневной обработки МТНF с LAC время иммобильности при вынужденном плавании значительно сокращалось по сравнению с другими группами обработки.

Исследование на животных подтверждает эффективность МТНF и LAC в модели депрессии, и эффективность указанной комбинации может быть перенесена на дозу МТНF от 5 до 95 мг/день для человека и LAC в дозе от 100 до 1000 мг/день, которые можно вводить один или два раза в день отдельно или в комбинации с другими антидепрессантами.

По полученным результатам можно констатировать, что:

- 1) воздействие хронического стресса (CUS) приводило к увеличению общего времени иммобильности по сравнению с контрольными не стрессовыми условиями, как показано при сравнении группы I, получавшей физиологический раствор, и группы II, получавшей физиологический раствор и подвергнутой CUS;
- 2) эффекты хронического стресса (CUS) не были нейтрализованы 3 мг/кг МТНF, как показано на группе III, обработанной МТНF, по сравнению с контрольной группой (группа III);
- 3) эффект хронического стресса (CUS) не подавлялся LAC в дозе 30 мг/кг, как показано на группе, получавшей LAC (группа IV), по сравнению с контрольной группой (группа II);
- 4) эффекты хронического стресса (XC) были нейтрализованы совместным введением LAC+MTHF в тех же дозах, соответственно, как показано при сравнении группы V.

Интересно, что мыши в группе, получавшей 3 мг/кг МТНF и LAC 30 мг/кг, показали, что их общее время иммобильности не отличалось от такового у контрольных мышей, не подвергнутых стрессу, из контрольной группы (группа I).

Эти данные показывают, что совместное введение LAC+MTHF было способно уменьшить общее время иммобильности при исследовании в дозах, которые при отдельном введении не улучшали показатели FTS. Исследование *in vivo* продемонстрировало значительный антидепрессант подобный эффект при совместном введении LAC и MTHF.

Мышей после 4 недель CUS и 2 недель фармакологического лечения, как описано ранее, в конце 5-ой недели умерщвляли и измеряли уровень белка BDNF в лобной коре с помощью вестерн-блоттинга.

BDNF является важным нейрональным трофическим фактором, снижение уровней которого в лимбических структурах (например, в лобной коре и гиппокампе) было связано с глобальным ослаблением нейропластичности, вызванным хроническим стрессом и депрессией (Licznerski et Jonas, Proc Natl Acad Sci U S A.; 115(15): 3742-3744, 2018).

Уровни BDNF увеличились в обеих лимбических структурах лобной коры мышей, подвергшихся воздействию CUS, после совместного лечения комбинацией LAC 30 мг/кг с MF 3 мг/кг (группа V) по сравнению с контрольными мышами CUS, получавшими физиологический раствор (группа II). Эти данные демонстрируют, что совместное введение LAC+MTHF оказывало влияние на BDNF, которое совместимо с поведенческими результатами антидепрессант подобного эффекта, вызываемого совместным лечением LAC+MTH в том же эксперименте.

На фигуре 2 показаны уровни экспрессии белка BDNF, измеренные в лобной коре мыши с помощью вестерн-блоттинга. Уровни BDNF в лобной коре мышей показали увеличение в группе, получавшей 30 мг/кг LAC и 3 мг/кг МТНF (группа V), по сравнению с группами, получавшими LAC и МТНF по отдельности (группы III и IV).

Композиция, содержащая гранулы МТНF и гранулы карнитина, может быть использована для воздействия на процесс структурной пластичности нейронов.

В зависимости от типа и уровня состояния терапевтическое средство можно вводить от 1 до 6 раз в день, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в день. Если субъект имеет риск развития БДР (большого депрессивного расстройства), может быть рекомендована, выбрана или назначена комбинированная терапия или дополнительная терапия составом по настоящему изобретению и антидепрессантным лекарственным средством. В некоторых случаях антидепрессант представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI) или селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (SNRI). В некоторых случаях комбинированная терапия или дополнительная терапия включают препараты фолиевой кислоты и SSRI. В качестве альтернативы, комбинированная терапия или дополнительная терапия включает состав фолиевой кислоты и SNRI. Различные типы или классы антидепрессантов известны и коммерчески доступны. Неограничивающие примеры антидепрессантов включают ингибиторы обратного захвата серотонина (SRI), ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы обратного захвата серотонина и дофамина (SDRI), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина-дофамина (SNDRI), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (NASSA), ингибиторы обратного захвата норадреналина-дофамина (NDRI), ингибиторы обратного захвата норадреналина (норадреналина) (NRI), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), селективные усилители обратного захвата серотонина (SSRE), мелатонинергические трициклические антидепрессанты (ТСА) и агонисты, триптамины, антидепрессанты. SSRI предотвращают обратный захват серотонина пресинаптическими нейронами, тем самым поддерживая высокий уровень серотонина в синапсах.

Композиция по изобретению может быть использована для всех людей, которым полезно введение МТНГ. Композиция, содержащая МТНГ и ацетил-L-карнитин, предпочтительно, гидрохлорид, может быть использована для лечения и/или профилактики лиц с расстройствами, связанными с депрессией, когнитивными или психотическими расстройствами, или пациентов, страдающих эндотелиальными дисфункциями, такими как невропатии, периферические невропатии и диабетические невропатии, периферическая диабетическая невропатия, так как она гарантирует дозу, необходимую для достижения положительного эффекта, и представляет собой эффективную поддержку для классических фармакологических методов лечения, указанных в руководствах.

Композицию по изобретению можно вводить для применения при депрессивных заболеваниях в дозе 1, 2 или 3 таблетки 1, 2, 3 или 4 раза в день, при этом доза МТНГ составляет от 5 до 90 мг/день, а ацетил L-карнитин в дозе от 100 мг до 3 г/день, без какихлибо побочных эффектов.

Композицию по изобретению можно вводить в качестве сопутствующего лечения при применении антидепрессивных препаратов.

Твердая композиция, содержащая гранулы МТНГ в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) и гранулы ацетил-L-карнитина гидрохлорида в количестве от 50 до 90% (масс./масс.) от массы конечной композиции, вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами может быть использована для лечения и/или профилактики расстройств, связанных с депрессией или шизофренией. Композицию, содержащую от 5 до 20 мг гранул МТНГ и от 400 до 750 мг гранул ацетил-L-карнитина, можно вводить в дозе 1, 2 или 3 таблетки 1, 2, 3 или 4 раза в день, при суточной дозе МТНГ в диапазоне от 5 до 90 мг/день и суточной дозе ацетил-L-карнитина в диапазоне от 100 мг до 1000 мг/день для применения при расстройствах, связанных с депрессией или шизофренией.

В частности, композиция согласно изобретению, содержащая 7,5 и 15 мг гранул МТНГ и 500 мг гранул ацетил-L-карнитина (соответствует около 590 мг гидрохлорида ацетил-L-карнитина), может быть использована для лечения и профилактики заболеваний. связаны с депрессивными состояниями.

Также в состав композиции, содержащей МТНF и LAC, может входить витамин группы В, при этом витамины группы В количестве от 0,1 до 10% (масс./масс.) содержатся в композиции с гранулами МТНF в количестве от 5 до 40% (масс./масс.), а гранулы гидрохлорида ацетил-L-карнитина в количестве от 50 до 90% (масс./масс.) от массы конечной композиции, и указанная композиция может быть использована для лечения и/или профилактики нарушения, связанные с невропатиями, в частности, периферических невропатий или диабетических невропатий.

Можно вводить композицию, содержащую от 2 до 6 мг гранул МТНF, от 100 до 1000 мг гранул ацетил-L-карнитина и витамины, в частности, витамины группы B, такие как B6 и/или B12, в количестве от 2 до 50 мг. из расчета 1, 2 или 3 таблетки 1, 2, 3 или 4 раза в сутки, давая дозу МТНF в пределах от 2 до 24 мг/день, дозу ацетил-L-карнитина в пределах

от 400 мг до 3 г/день и витамины B6 и B12 в диапазоне от 2 до 200 мг/день для применения при лечении или профилактике невропатии.

Композиция согласно изобретению, содержащая 3 мг гранул МТНF, 500 мг гранул ацетил-L-карнитина и витамины, в частности, витамины группы B, такие как B6 и/или B12, в количестве от 2 до 50 мг, может быть использована для лечение и/или предупреждение невропатий, таких как периферические невропатии или диабетические невропатии.

Таблетки можно принимать 1, 2, 3 или 4 раза в день, давая суточную дозу от 2 до 12 мг МТНF, от 0.5 до 2 г ацетил-L-карнитина и от 2 до 140 мг витаминов группы B.

Композиция эффективна, хорошо переносится и не имеет побочных эффектов.

Синергический эффект может быть получен благодаря одновременному применению композиций, содержащих метилфолат в виде гранул по изобретению, с лекарственными средствами, используемыми для лечения депрессии.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Получение гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина

590 г гидрохлорида ацетил-L-карнитина подвергали влажной грануляции с 35 г микрокристаллической целлюлозы и 56 г поливинилпирролидона с использованием псевдоожиженного слоя. Гранулы сушили и просеивали через сито с размером ячеек 600 мкм.

Пример 2: Получение гранул L-5-метилфолата кальция (МТНF)

Гранулы метилфолата кальция получали способами сухой грануляции и влажной грануляции.

а) Сухая грануляция

Ингредиенты препарата гранул помещали в смеситель в количествах, указанных в таблице 5, и затем перемешивали. Полученные смеси гранулировали в сухом уплотнителе. Гранулы измельчали и просеивали через сита с размером ячеек 600 мкм, и полученные гранулы использовали.

Таблица 5

| Ингредиент | GR1 (Γ) | GR2 (Γ) |
|------------------------|---------|---------|
| L-5-метилфолат кальция | 30 | 30 |
| Аскорбировая кислота | - | 260 |
| Маннит | 710 | 710 |
| Стеарат магния | 5 | 5 |

Гранулы GR1 и GR2 имеют объемную плотность (BD) $0,68\,$ г/мл и плотность после утряски (TD) $0,79\,$ г/мл.

Гранулы GR1 и GR2 характеризуются распределением частиц по размерам (PSD), где:

10% < 125 MKM; 50% < 425 MKM; 90% < 600 MKM.

b) <u>Влажная грануляция</u>

L-5-метилфолат кальция помещали в смеситель с большими сдвиговыми усилиями вместе с пропорциональными количествами различных ингредиентов в соотношениях, показанных в таблице 6.

Таблица 6

| Ингредиент | GR3 (Γ) | GR4 (Γ) | GR5 (Γ) | GR6 (Γ) | GR15 (Γ) |
|-------------------------|---------|---------|----------------|---------|----------|
| Кальциевая соль L-5- | 30 | 15 | 15 | 15 | 7,5 |
| метилфолата | | | | | , |
| Аскорбировая кислота | 30 | 16,5 | - | 16,5 | 16,5 |
| Лимонная кислота | - | - | 16,5 | - | - |
| Кукурузный крахмал FU | 720 | 172 | 172 | - | - |
| Микрокристаллическая | _ | _ | _ | 183 | 190 |
| целлюлоза РН101 | _ | _ | _ | 103 | 150 |
| Прежелатинизированный | 25 | 11,5 | 11,5 | _ | _ |
| крахмал (Крахмал® 1500) | 23 | 11,5 | 11,5 | _ | _ |
| Гидроксипропилцеллюлоза | - | - | - | 6 | 6 |

При этом в гомогенизаторе готовили водный раствор, содержащий стабилизирующий агент/антиоксидант (аскорбиновую кислоту или лимонную кислоту) и связующее (модифицированный крахмал или гидроксипропилцеллюлозу) в количествах, указанных в таблице 5, и к твердой смеси добавляли раствор связующего.

Полученные гранулы помещали для сушки в аппарат с псевдоожиженным слоем.

Полученные гранулы затем измельчали и просеивали через сито с размером ячеек 600 мкм.

Гранулы GR3, GR4 и GR5 имеют объемную плотность (BD) 0,58 г/мл и плотность после утряски (TD) 0,67 г/мл.

Гранулы GR3, GR4 и GR5 характеризуются распределением частиц по размерам (PSD), где: 10% < 53 мкм; 50% < 180 мкм; 90% < 425 мкм.

Гранулы GR6 имеют объемную плотность (BD) 0.38 г/мл и плотность после утряски (TD) 0.46 г/мл.

Гранулы GR6 характеризуются распределением частиц по размерам (PSD), где: 10% <53 мкм; 50% <180 мкм; 90% <425 мкм.

Полученные гранулы можно использовать сразу или хранить для использования в виде твердых препаратов.

Пример 3: Определение стабильности гранул метилфолата кальция

Стабильность гранул GR1-GR6, полученных в примере 2, исследовали при температуре 40±2°C, RH 75%, в течение одного месяца.

Данные анализа MTHF в гранулах GR1-GR6 получали с помощью ВЭЖХ с использованием стандартной кривой. Использовали хроматографическую колонку Spherisorb-SCX 4,6×250 мм с размером частиц 5 мкм; MTHF элюировали в изократических

условиях элюентом 50 мМ KH_2PO_4/CH_3CN (32/68) при рН 2,5; скорость потока 1,2 мл/мин и У Φ -детектор с длиной волны 220 нм.

Данные анализа выражали в процентах извлечения метилфолата по сравнению с Т0. В таблице 7 показано данные анализа гранул GR1-GR6 при температуре 40°C, RH 75%.

Таблица 7

| | Данные анализа МТНГ |
|-----|---------------------|
| | Т=1 месяц |
| GR1 | 95,4%±3,2 |
| GR2 | 97,4%±2,5 |
| GR3 | 91,7%±3,1 |
| GR4 | 101,6%±3,9 |
| GR5 | 91,5%±4,1 |
| GR6 | 95,4%±4,6 |

Пример 4: Получение гранул, содержащих метилфолат и витамины B6 и B12 а) Сухая грануляция

Ингредиенты для приготовления гранул помещали в смеситель в количествах, указанных в таблице 8. Полученные смеси гранулировали в сухом уплотнителе. Гранулы измельчали, просеивали через сита с размером ячеек 600 мкм и использовали.

Таблица 8

| Ингредиент | GR7 (Γ) |
|---------------------------------|----------------|
| Кальциевая соль L-5-метилфолата | 3 |
| Витамин В6 | 35 |
| Витамин В12 | 2 |
| Маннит | 100 |
| Стеарат магния | 0,8 |

b) <u>Влажная грануляция</u>

Получали гранулы, представленные в таблице 9.

Таблица 9

| Ингредиент | GR8 (г) | GR9 (г) | GR10(Γ) | GR11(Γ) | GR12(Γ) | GR13(Γ) |
|----------------------|----------------|----------------|---------|---------|---------|---------|
| Ацетил-L- | | | | | | 590 |
| карнитин·HCl | | | | | | 390 |
| Кальциевая соль L-5- | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| метилфолата | 3 | 3 | , | 3 | , | , |
| Витамин В6 | 35 | 35 | | | 35 | 35 |
| Витамин В12 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

| Аскорбировая кислота | | 30 | 6 | | | 15 |
|----------------------|-----|-----|----|----|----|----|
| Лимонная кислота | | | | | 24 | |
| Ацетилцистеин | | | | 6 | | |
| Маннит | 250 | 250 | | | | |
| Кукурузный крахмал | | | 50 | 50 | | 60 |
| FU | | | | | | |
| Модифицированный | | | | | 60 | 8 |
| крахмал | | | | | | |
| PVP | 28 | 28 | | | | |

Получение GR8, GR9, GR10 и GR11: кальциевую соль L-5-метилфолата, витамин B6, витамин B12 и разбавитель (маннит или кукурузный крахмал FU) помещали в смеситель с большими сдвиговыми усилиями в количествах, указанных в таблице 9. Смесь гранулировали раствором для гранулирования, полученным растворением связующего или стабилизирующий агента/антиоксиданта (ПВП, или аскорбиновая кислота, или ацетилцистеин, в количествах, указанных в таблице 9) в деминерализованной воде, затем сушили в сушильном шкафу или сушилке с псевдоожиженным слоем до достижения содержания воды <5%. Полученный гранулят измельчали через сито с размером ячеек 600 мкм.

Получение GR12: кальциевую соль L-5-метилфолата солюбилизировали в воде в присутствии лимонной кислоты. К раствору добавляли модифицированный крахмал и витамины B6 и B12 в количествах, указанных в таблице 9. Полученную смесь сушили вымораживанием и измельчали через сито с размером ячеек 600 мкм.

Получение GR13: кальциевую соль L-5-метилфолата, гидрохлорид ацетил-L-карнитина, витамин B6, витамин B12 и кукурузный крахмал FU помещали в смеситель с большими сдвиговыми усилиями в количествах, указанных в таблице 9. В то же время готовили раствор диспергированием модифицированного крахмала и аскорбиновой кислоты в деминерализованной воде с использованием гомогенизатора UltraTurrax или Silverson. Смесь гранулировали и сушили до содержания воды <5%. Гранулы измельчали и сушили на ситах с размером ячеек 600 мкм.

Стабильность гранул GR8-GR13 исследовали при температуре 40±2°C, RH75%, в течение 1 месяца.

Данные анализа МТНF в гранулах GR8-GR13 получали с помощью ВЭЖХ. Использовали хроматографическую колонку Spherisorb-SCX $4,6\times250$ мм, 5 мкм; МТНF элюировали в изократических условиях элюентом 50 мМ KH_2PO_4/CH_3CN (32/68) при pH=2,5, скорость потока=1,2 мл/мин с У Φ -детектором с длиной волны 220 нм.

Данные анализа выражали в процентах восстановления по сравнению с Т0.

Стабильность MTHF в гранулах GR8-GR13 при температуре 40°C, RH 75%, показана в таблице 10.

Таблица 10

| | Данные анализа МТНГ |
|------|---------------------|
| | Т=1 месяц |
| GR8 | 62,8%±4,1 |
| GR9 | 89,0%±4,3 |
| GR10 | 99,9%±3,1 |
| GR11 | 101,1%±3,9 |
| GR12 | 66,5%±2,8 |
| GR13 | 70,3%±3,3 |

Пример 5: Получение гранул, содержащих витамины В6 и В12

Ингредиенты препарата гранул помещали в смеситель в количествах, указанных в таблице 10, и затем смешивали. Полученные смеси гранулировали в сухом уплотнителе. Гранулы измельчали и просеивали через сита с размером ячеек 600 мкм, и полученные гранулы использовали.

Состав гранул показан в таблице 11.

Таблица 11

| Ингредиент | GR14 (r) |
|----------------|----------|
| Витамин В6 | 350 |
| Витамин В12 | 20 |
| Маннит | 710 |
| Стеарат магния | 5 |

Пример 6: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата и ацетил-L-карнитин (таблетка 1)

681 г гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина в соответствии с примером 1 помещали в смеситель и добавляли количество, соответствующее 243 г гранул метилфолата кальция в соответствии с препаратом GR4. К гомогенной смеси добавляли десять граммов стеарата магния и 3 г коллоидного диоксида кремния. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Таблетки имеют состав на единицу, показанный в таблице 12.

Таблица 12

| | Ингредиент | Количество (мг) | % (масс./масс.) |
|--------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------|
| Гранула ацетил- L-карнитина | Ацетил-L-карнитин·HCl | 590 (=500 мг ацетил- L-карнитина) | 60,4 |
| | Микрокристаллическая целлюлоза | 35 | 3,6 |

| | Поливинилпирролидон | 56 | 5,7 |
|------------------------|-------------------------------|-----|------|
| Гроиния | Метилфолат кальция | 15 | 1,5 |
| Гранула метилфолата | Аскорбировая кислота | 33 | 3,4 |
| GR4 | Крахмал | 172 | 17,6 |
| GICT | Модифицированный крахмал | 23 | 2,3 |
| | Стеарат магния | 10 | 1,0 |
| | Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,31 |
| Пленочное покрытие | Opadry AMB II | 40 | 4,1 |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,8%, определенным по методу Карла Фишера, значением твердости 10±3 Кп и показателем истираемости 0,4%.

Стабильность покрытых оболочкой таблеток (таблетка 1) исследовали в течение 6 месяцев при 2 температуре $5\pm2^{\circ}$ C, RH 60%, и температуре $40\pm2^{\circ}$ C, RH 75%, а содержание метилфолата определяли путем сравнения с T0, как указано в примере 10.

Пример 7: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата и гидрохлорид ацетил-L-карнитина (таблетка 2)

681 г гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина в соответствии с примером 1 помещали в смеситель и добавляли количество, соответствующее 243 г гранул метилфолата кальция, полученных в соответствии с препаратом GR5. К гомогенной смеси добавляли 10 г стеарата магния и 3 г коллоидного кремнезема. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Таблетки имеют состав на единицу, показанный в таблице 13.

Таблица 13

| | Ингредиент | Количество (мг) | % (масс./масс.) |
|----------------------|-----------------------------------|--|-----------------|
| Гранула ацетил-L- | Ацетил-L-карнитин·HCl | 590 (=500 мг ацетил-L- карнитина) | 60,4 |
| карнитина | Микрокристаллическая целлюлоза | 35 | 3,6 |
| | Поливинилпирролидон | 56 | 5,7 |
| Гранула | Кальциевая соль метилфолата | 15 | 1,5 |
| MTHF GR5 | Лимонная кислота | 33 | 3,4 |

| | Кукурузный крахмал | 172 | 17,6 | |
|-----------|----------------------------|-----|------|--|
| | Прежелатинизированный | 23 | 2,3 | |
| | крахмал | 23 | 2,3 | |
| | Стеарат магния | 10 | 1,0 | |
| | Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,3 | |
| Пленочное | Opadry AMB II | 40 | 4,1 | |
| покрытие | Space, Alvid II | .0 | 1,1 | |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,8%, определенным методом Карла Фишера, значением твердости 17±3 Кп и показателем истираемости 0,2%.

Стабильность покрытых оболочкой таблеток (таблетка 2) исследовали в течение 6 месяцев при температуре $25\pm2^{\circ}$ C, RH 60%, и температуре $40\pm2^{\circ}$ C, RH 75%, и содержание метилфолата определяли по сравнению с T0, как указано в примере 10.

Пример 8: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата и гидрохлорид ацетил-L-карнитина (таблетка 3 и таблетка 12)

681 г гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина в соответствии с примером 1 помещали в биконический смеситель и добавляли количество, соответствующее 243 г гранул метилфолата кальция, полученных в соответствии с препаратом GR6. К гомогенной смеси добавляли 10 г стеарата магния и 3 г коллоидного кремнезема. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Таблетки имеют состав на единицу, показанный в таблице 14.

Таблица 14

| | | Таблетка 3 | Таблетка 12 | |
|-----------|------------------------|------------|-------------|---------------|
| | Имеродионт | Количество | Количество | % |
| | Ингредиент | (мг) | (мг) | (масс./масс.) |
| | | 590 | 590 | |
| | Ацетил-L-карнитин·HCl | (=500 мг | (=500 мг | 60,4 |
| Гранула | Ацстил-с-карпитин ттег | ацетил-L- | ацетил-L- | 00,4 |
| ацетил-L- | | карнитина) | карнитина) | |
| карнитина | Микрокристаллическая | 35 | 35 | 3,6 |
| | целлюлоза | 33 | 33 | 3,0 |
| | Поливинилпирролидон | 56 | 56 | 5,7 |
| Гранула | Кальциевая соль | 15 | _ | 1,5 |
| MTHF | метилфолата | 15 | _ | 1,5 |
| GR6 | Аскорбировая кислота | 33 | - | 3,4 |

| | Микрокристаллическая целлюлоза | 183 | - | 18,7 |
|-----------------------|-----------------------------------|-----|-----|------|
| | Гидроксипропилцеллюлоза | 12 | - | 1,2 |
| Гранула | Кальциевая соль метилфолата | - | 7,5 | 0,77 |
| MTHF | Аскорбировая кислота | - | 33 | 3,4 |
| GR15 | Микрокристаллическая целлюлоза | - | 190 | 19,5 |
| | Гидроксипропилцеллюлоза | - | 12 | 1,2 |
| | Стеарат магния | 10 | 10 | 1,0 |
| | Коллоидный диоксид кремния | 3 | 3 | 0,3 |
| Пленочное покрытие | Opadry AMB II | 40 | 40 | 4,1 |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,8%, определенным по методу Карла Фишера, значением твердости 12±1 Кп и показателем истираемости 0,3%.

Стабильность покрытых оболочкой таблеток (таблетка 3) исследовали в течение 6 месяцев при температуре $25\pm2^{\circ}$ C, RH 60%, и температуре $40\pm2^{\circ}$ C, RH 75%, а данные анализа метилфолата получали с течением времени по сравнению с T0, как сообщалось в примере 10.

Пример 9: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата и гидрохлорид ацетил-L-карнитина (таблица 4 - сравнительный пример)

590 г гидрохлорида ацетил-L-карнитина помещали в смеситель и добавляли 15 г метилфолата кальция, 35 г микрокристаллической целлюлозы, 56 г поливинилпирролидона, 33 г аскорбиновой кислоты, 172 г кукурузного крахмала и 23 г модифицированный крахмал. К гомогенной смеси добавляли десять граммов стеарата магния и 3 г коллоидного диоксида кремния. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Таблетки имеют состав на единицу, показанный в таблице 15.

Таблица 15

| Ингредиент | Количество (мг) | % (масс./масс.) | |
|----------------------|------------------------------|-----------------|--|
| Ацетил-L-карнитин | 590 | 60,4 | |
| August E kapimimi | (=500 мг ацетил-L-карнитина) | | |
| Микрокристаллическая | 35 | 3,6 | |
| целлюлоза | | 5,0 | |
| Поливинилпирролидон | 56 | 5,7 | |

| Метилфолат кальция | 15 | 1,5 |
|----------------------------|-----|------|
| Аскорбировая кислота | 33 | 3,4 |
| Крахмал | 172 | 17,6 |
| Модифицированный крахмал | 23 | 2,3 |
| Стеарат магния | 10 | 1,0 |
| Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,3 |
| Opadry AMB II | 40 | 4,1 |

Стабильность покрытых оболочкой таблеток (таблетка 4) исследовали в течение 2 месяцев при температуре 25±2°C, RH 60% и температуре 40±2°C, RH 75%, а содержание метилфолата определяли с течением времени по сравнению с T0, как сообщалось в примере 10.

Пример 10: Стабильность композиций в таблетках 1-4

Стабильность таблеток 1-4 исследовали при температуре $25\pm2^{\circ}$ C, RH 60%, в течение 12 месяцев и при температуре $40\pm2^{\circ}$ C, RH 75%, в течение 6 месяцев.

Количественное значение метилфолата определяли с помощью ВЭЖХ с использованием колонки Spherisorb SCX $4,6\times250$ мм с размером частиц 5 мкм и УФ-детектором с длиной волны 220 нм. Метилфолат элюировали в изократических условиях элюентом 50 мМ KH_2PO_4/CH_3CN : (32/68) при pH 2,5.

Стабильность выражали в процентах восстановления по сравнению с T0 и она приведена в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 Данные анализа метилфолата, T=25±2°C, RH 60%

| | T1 | T2 | Т3 | T4 | T5 | |
|-----------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|-----|
| | (2 | (3 | (6 | (9 | (12 | SD |
| | месяца) | месяца) | месяцев) | месяцев) | месяцев) | |
| Таблетка 1 | 96,6% | 96,7% | 95,2% | | | 4,8 |
| Таблетка 2 | 95,0% | 99,5% | 98,5% | | | 5,4 |
| Таблетка 3 | 90,6% | 94,7% | | 94,40% | 91,94% | 5,3 |
| Таблетка 4 Сравнительная | 90,00% | 87,00% | 85,00% | | | 2,1 |

Таблица 17 Данные анализа метилфолата, T=40±2°C, RH 75%

| | T T T | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|-------------|-----|--|
| | T 1 | T1 | T2 | Т3 | SD. | |
| | (1 месяц) | (2 месяца) | (3 месяца) | (6 месяцев) | SD | |
| Таблетка 1 | 99,8% | 98,5% | 97,8% | | 4,8 | |
| Таблетка 2 | 100,1% | 98,0% | 99,3% | | 5,4 | |

| Таблетка 3 | 100,1% | 88,0% | 96,1% | 88,88% | 5,3 |
|---------------|--------|--------|--------|--------|-----|
| Таблетка 4 | | | | | |
| Сравнительный | 80,00% | 75,00% | 65,00% | | 2,1 |
| пример | | | | | |

Пример 11: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата, ацетил-L-карнитин и витамины (таблица 5 - сравнительный пример)

681 г гранул ацетил-L-карнитина, полученных согласно примеру 1, 3 г метилфолата кальция, 35 г витамина B6 и 2 г витамина B12 смешивали методом геометрического разбавления в течение 45 минут. К гомогенной смеси добавляли четырнадцать граммов стеарата магния и 3 грамма коллоидного диоксида кремния. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Состав на единицу таблетки 5 показан в таблице 18.

Таблина 18

| Ингредиент | Количество (мг) | % (масс./масс.) | |
|----------------------------|--------------------------------------|-----------------|--|
| Гранула ацетил-L-карнитина | 681 (=500 мг ацетил-L- карнитина) | 65 | |
| Метилфолат кальция | 3 | 0,3 | |
| Витамин В6 | 35 | 4,5 | |
| Витамин В12 | 2 | 0,2 | |
| Стеарат магния | 14 | 1,8 | |
| Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,3 | |
| Opadry AMB II | 32 | 4,1 | |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,7%, определенным по методу Карла Фишера, значением твердости 12±2 Кп и показателем истираемости 0,7%.

Стабильность покрытых оболочкой таблеток (таблетка 5) исследовали в течение 6 месяцев при температуре 25±2°C, RH 60% и температуре 40±2°C, RH 75%, а содержание метилфолата определяли с течением времени по сравнению с T0, как сообщалось. в примере 18.

Пример 12: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата, ацетил-L-карнитин и витамины (таблица 6 - сравнительный пример)

681 г гранул ацетил-L-карнитина, полученных согласно примеру 1, 3 г метилфолата кальция, 35 г витамина B6, 2 г витамина B12 и 50 г аскорбиновой кислоты смешивали в течение примерно 45 минут. К гомогенной смеси добавляли четырнадцать граммов стеарата магния и 3 грамма коллоидного диоксида кремния. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Состав на единицу таблетки 6 показан в таблице 19.

Таблица 19

| Ингредиент | Количество (мг) | % (масс./масс.) |
|----------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| Гранула ацетил-L-карнитина | 681 (=500 мг ацетил-L- карнитина) | 61 |
| Метилфолат кальция | 3 | 0,3 |
| Аскорбировая кислота | 50 | 6,0 |
| Витамин В6 | 35 | 4,3 |
| Витамин В12 | 2 | 0,2 |
| Стеарат магния | 14 | 1,7 |
| Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,3 |
| Opadry AMB II | 32 | 4,1 |
| Всего | 820 | |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,2%, определенным по методу Карла Фишера, значением твердости 10±2 Кп и показателем истираемости 0,9%.

Стабильность покрытых оболочкой таблеток (таблетка 6) исследовали в течение 6 месяцев при температуре $25\pm2^{\circ}$ C, RH 60% и температуре $40\pm2^{\circ}$ C, RH 75%, а содержание метилфолата определяли с течением времени по сравнению с T0, как указано в примере 18.

Пример 13: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата, ацетил-L-карнитин и витамины (таблетка 7)

681 г гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина в соответствии с примером 1 помещали в биконический смеситель в количествах, соответствующих 74,5 г гранул метилфолата кальция, полученных в соответствии с препаратом GR1, и добавляли 108,5 г гранул, содержащих витамины B6 и B12, полученных согласно препарату GR14. К гомогенной смеси добавляли 7 г стеарата магния и 3 г коллоидного диоксида кремния. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Состав подразделения представлен в таблице 20.

Таблица 20

| | Ингредиент | Количество (мг) | % (масс./масс.) |
|----------------------|-----------------------------------|---|-----------------|
| Гранула ацетил-L- | Ацетил-L-карнитин·HCl | 590 (=500 мг ацетил-L- карнитина) | 65 |
| карнитина | Микрокристаллическая целлюлоза | 35 | 3,8 |
| | Поливинилпирролидон | 56 | 6,1 |
| Гранула | Метилфолат кальция | 3 | 0,3 |

| метилфолата | Маннит | 71 | 7,8 |
|-----------------------|-------------------------------|-----|-----|
| GR1 | Стеарат магния | 0,5 | 0,1 |
| | Витамин В6 | 35 | 3,8 |
| Гранула | Маннит | 71 | 7,8 |
| витамина GR14 | Витамин В12 | 2 | 0,2 |
| | Стеарат магния | 0,5 | 0,1 |
| | Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,3 |
| | Стеарат магния | 7 | 0,8 |
| Пленочное покрытие | Opadry AMB II | 37 | 4,0 |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,5%, определенным по методу Карла Фишера, значением твердости 19±3 Кп и значением истираемости 0,1%.

Стабильность покрытых таблеток (таблетка 7) исследовали в течение 6 месяцев при температуре $25\pm2^{\circ}$ C, RH 60%, и при температуре $40\pm2^{\circ}$ C, RH 75%, а содержание метилфолата определяли с течением времени по сравнению с T0, как сообщалось. в примере 18.

Пример 14: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата, ацетил-L-карнитин и витамины (таблетка 8)

681 г гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина согласно примеру 1, количество, соответствующее 100,5 г гранул метилфолата кальция, полученных согласно препарату GR2, и 108,5 г гранул, содержащих витамины B6 и B12, полученных согласно препарату GR14, помещали в смеситель. К гомогенной смеси добавляли 7 г стеарата магния и 3 г коллоидного диоксида кремния. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Состав на единицу таблетки 8 показан в таблице 21.

Таблица 21

| | Ингредиент | Количество (мг) | % (масс./масс.) |
|----------------------|-----------------------------------|---|-----------------|
| Гранула ацетил-L- | Aцетил-L-карнитин·HCl | 590 (=500 мг ацетил- L-карнитина) | 63 |
| карнитина | Микрокристаллическая целлюлоза | 35 | 3,7 |
| | Поливинилпирролидон | 56 | 6 |
| Гранула | Метилфолат кальция | 3 | 0,3 |

| метилфолата | Маннит | 71 | 7,6 |
|---------------|--|-----|------|
| GR2 | Аскорбировая кислота | 26 | 2,8 |
| | Стеарат магния | 0,5 | 0,15 |
| | Витамин В6 | 35 | 3,7 |
| Гранула | Витамин В12 | 2 | 0,2 |
| витамина GR14 | Маннит | 71 | 7,6 |
| | Стеарат магния | 0,5 | 0,1 |
| | Стеарат магния | 7 | 0,7 |
| | Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,3 |
| Пленочное | Opadry AMB II | 37 | 4,0 |
| покрытие | Space in the interest of the i | | .,0 |
| Всего | | 937 | |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,8%, определенным по методу Карла Фишера, значением твердости 19±3 Кп и значением истираемости 0,2%.

Стабильность покрытых таблеток (таблетка 8) исследовали в течение 6 месяцев при температуре $25\pm2^{\circ}$ C, RH 60%, и температуре $40\pm2^{\circ\circ}$ C, RH 75%, и данные анализа метилфолата определяли по сравнению с T0, как указано в примере 18.

Пример 15: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата, ацетил-L-карнитин и витамины (таблетка 9)

681 г гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина в соответствии с примером 1 помещали в смеситель и добавляли количество, соответствующее 86 г гранул метилфолата кальция, полученных в соответствии с препаратом GR3, 35 г витамина В6 и 2 г витамина В12, предварительно разбавленных в 48 г кукурузного крахмала. К гомогенной смеси добавляли десять граммов стеарата магния и 3 г коллоидного диоксида кремния. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Состав на единицу таблетки 9 показан в таблице 22.

Таблица 22

| | Ингредиент | Количество (мг) | % (масс./масс.) |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------|
| Гранула ацетил- L-карнитина | Ацетил-L-карнитин·HCl | 590 (=500 мг ацетил-L- карнитина) | 65,6 |
| | Микрокристаллическая целлюлоза | 35 | 3,9 |

| | Поливинилпирролидон | 56 | 6,2 |
|-----------------------|-------------------------------|----|-----|
| | Кальциевая соль метилфолата | 3 | 0,3 |
| Гранула МТНГ | Аскорбировая кислота | 6 | 0,7 |
| GR3 | Кукурузный крахмал | 72 | 8,0 |
| GK3 | Прежелатинизированный крахмал | 5 | 0,5 |
| | Витамин В6 | 35 | 3,9 |
| | Витамин В12 | 2 | 0,2 |
| | Кукурузный крахмал FU | 48 | 5,3 |
| | Стеарат магния | 10 | 1,1 |
| | Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,3 |
| Пленочное покрытие | Opadry AMB II | 35 | 3,9 |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,7%, определенным по методу Карла Фишера, значением твердости 9±2 Кп и значением истираемости 0,4%.

Стабильность покрытых оболочкой таблеток (таблетка 9) исследовали в течение 6 месяцев при температуре $25\pm2^{\circ}$ C, RH 60% и температуре $40\pm2^{\circ}$ C, RH 75%, а содержание метилфолата определяли с течением времени по сравнению с T0, как указано в Пример 18.

Пример 16: Изготовление таблеток, содержащих кальциевую соль метилфолата, ацетил-L-карнитин и витамины (таблетка 10)

713 г гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина, метилфолат кальция и витамины В6 и В12, полученные согласно препарату GR13, 8 г стеарата магния и 3 г коллоидного кремнезема помещали в биконический смеситель. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Состав на единицу таблетки 5 показан в таблице 23.

Таблица 23

| | Ингредиент | Количество | % |
|---------------|-----------------------|--------------------|---------------|
| | иш реднеш | (мг) | (масс./масс.) |
| | | 590 | |
| | Ацетил-L-карнитин·НС1 | (=500 мг ацетил-L- | 78,3 |
| | | карнитина) | |
| Гранула GR 13 | Кальциевая соль | 3 | 0,4 |
| | метилфолата | 3 | 0,4 |
| | Аскорбировая кислота | 15 | 2,0 |
| | Кукурузный крахмал FU | 60 | 8,0 |

| | Модифицированный крахмал | 8 | 1,0 |
|-----------------------|-----------------------------|----|-----|
| | Витамин В6 | 35 | 4,6 |
| | Витамин В12 | 2 | 0,3 |
| | Стеарат магния | 8 | 1,0 |
| | Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,4 |
| Пленочное покрытие | Opadry AMB II | 29 | 3,8 |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,5%, определенным по методу Карла Фишера, значением твердости 5 ± 1 Кп и значением истираемости 0,1%.

Стабильность покрытых оболочкой таблеток (таблетка 10) исследовали в течение 6 месяцев при температуре $25\pm2^{\circ}$ C, RH 60%, и температуре $40\pm2^{\circ}$ C, RH 75%, а содержание метилфолата определяли с течением времени по сравнению с T0, как указано в примере 18.

Пример 17: Изготовление таблеток, содержащих метилфолат, гидрохлорид ацетил-L-карнитина и витамины (таблетка 11)

681 г гранул гидрохлорида ацетил-L-карнитина, полученных по примеру 1, помещали в смеситель и добавляли гранулы метилфолата кальция в количестве, равное 140,8 г, и витамины В6 и В12, полученные согласно препарату GR7. К гомогенной смеси добавляли 7 г стеарата магния и 3 г коллоидного диоксида кремния. Смесь перемешивали в течение 5 минут (20 об/мин) и затем прессовали в таблеточном прессе. Полученные таблетки покрывали Ораdry AMB II.

Состав на единицу таблетки 5 показан на 24.

Таблица 24

| | Ингредиент | Количество (мг) | % (масс./масс.) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Гранула ацетил-L- карнитина | Ацетил-L-карнитин·HCl | 590 (=500 мг ацетил- карнитина) | 68,2 |
| | Микрокристаллическая целлюлоза | 35 | 4,1 |
| | Поливинилпирролидон | 56 | 6,5 |
| Гранула | Кальциевая соль метилфолата | 3 | 0,3 |
| MTHF GR7 | Витамин В6 | 35 | 4,1 |
| | Витамин В12 | 2 | 0,2 |
| | Маннит | 100 | 11,6 |

| | Стеарат магния | 0,8 | 0,1 |
|-----------------------|-------------------------------|------|-----|
| | Стеарат магния | 7 | 0,8 |
| | Коллоидный диоксид кремния | 3 | 0,3 |
| Пленочное покрытие | Opadry AMB II | 33,2 | 3,8 |

Таблетки без покрытия характеризуются содержанием воды 1,7%, определенным по методу Карла Фишера, значением твердости 19±3 Кп и значением истираемости 0,3%.

Стабильность содержания таблеток с покрытием (таблетка 11) определяли с течением времени по сравнению с T0, как указано в примере 18.

Пример 18: Стабильность таблеток 5-11

Стабильность таблеток 5-11 исследовали при температуре 25±2яяC, RH 60%, в течение 12 месяцев и при температуре 40±2°C, RH 75%, в течение 6 месяцев.

Данные анализа метилфолата определяли с помощью ВЭЖХ с использованием колонки Spherisorb SCX $4,6\times250$ мм с размером частиц 5 мкм и УФ-детектором с длиной волны 220 нм. Метилфолат элюировали в изократических условиях элюентом 50 мМ KH_2PO_4/CH_3CN : (32/68) при pH 2,5.

Стабильность выражается в процентах восстановления по сравнению с концентрацией при T0 и приводится в таблицах 25 и 26.

Таблица 25 Данные анализа L-5-метилфолата кальция при температуре 25°C, RH 60%

| | Титр% | Титр% | Титр% | Титр% | Титр% | |
|---------------|--------|--------|---------|---------|---------|-----|
| | T=2 | T=3 | T=6 | T=9 | T=12 | SD |
| | месяца | месяца | месяцев | месяцев | месяцев | |
| Таблетка 5 | | | | | | |
| Сравнительный | 93,2% | 85,1% | 72,8% | | | 2,3 |
| пример | | | | | | |
| Таблетка 6 | | | | | | |
| Сравнительный | 94,5% | 95,1% | 93,3% | | | 2,1 |
| пример | | | | | | |
| Таблетка 7 | 99,5% | 95,5% | 91,1% | | | 4,8 |
| Таблетка 8 | 104,3% | 102,6% | 99,5% | | | 3,2 |
| Таблетка 9 | 100,1% | 102,8% | 102,8% | 91,66% | 97,22% | 4,8 |
| Таблетка 10 | 89,0% | 80,9% | 67,0% | | | 3,3 |
| Таблетка 11 | 88,2% | 84,4% | 77,7% | | | 6,1 |

Таблица 26

Данные анализа L-5-метилфолата кальция при температуре 40°C, RH 75%

| | % значения анализа | % значения анализа | % значения анализа | % значения анализа | SD |
|---------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|
| | Т=30 дней | Т=60 дней | Т=90 дней | Т=180 дней | |
| Таблетка 5 | | | | | |
| Сравнительный | 81,6% | 72,0% | 71,1% | 67,4% | 2,3 |
| пример | | | | | |
| Таблетка 6 | | | | | |
| Сравнительный | 82,2% | 79,5% | 76,8% | 65,7% | 2,1 |
| пример | | | | | |
| Таблетка 7 | 82,0% | 78,6% | 70,9% | 69,9% | 4,8 |
| Таблетка 8 | 99,2% | 93,5% | 88,4% | 84,2% | 3,2 |
| Таблетка 9 | 100,0% | 100,0% | 97,2% | 88,9% | 4,8 |
| Таблетка 10 | 74,2% | 70,2% | 54,3% | 20,6% | 3,3 |
| Таблетка 11 | 86,8% | 78,2% | 76,3% | 68,1% | 6,1 |

Пример 19: Влияние совместного введения метилфолата и L-ацетилкарнитина на подтвержденную модель депрессии человека на животных.

Сорок 7-недельных самцов мышей C57Black/6J подвергали CUS («Chronic Unpredictable Mild Stress»), валидационной модели, которая допускает депрессивный фенотип, как описано J H Cryan et al. в J. Neubiorev. 2005, 03, 009.

Животные были разделены на пять групп и получали следующие виды лечения:

Группа I: 8 животных, контроль, физиологический раствор

Группа II: 8 животных, CUS, физиологический раствор

Группа III: 8 животных, CUS, метилфолат (МТНF) 3 мг/кг

Группа IV: 8 животных; CUS, L-ацетилкарнитин (LAC) 30 мг/кг и физиологический раствор

Группа V: 8 животных; CUS, совместное введение LAC 30 мг/кг и MTHF 3 мг/кг

Мышей содержали по 4-5 в клетке со свободным доступом к пище и воде в помещении с контролируемой температурой (21-23°С) с периодом свет/темнота 12 часов. Комбинированный антидепрессивный эффект AKL и MF оценивали как у животных, подвергшихся CUS, так и у не подвергавшихся стрессу контрольных животных.

Мышей подвергали CUS в течение 4 недель, в течение которых к животным применяли различные виды стресса два раза в день случайным и непредсказуемым образом: один сеанс в течение дня продолжительностью 1-3 часа и один сеанс в ночное время. (продолжительностью 12 часов), с интервалом не менее 6 часов между двумя сеансами. Применяемые стрессовые процедуры: лишение пищи; клетка размещена на вращающейся платформе; наклонная клетка под углом 45°; влажная подстилка (250 мл воды при температуре 21°C на 750 мл подстилки; свет включается ночью, свет выключается днем; содержание внутри специальных прозрачных цилиндров из плексигласа, хорошо

вентилируемых, с отверстиями 0,4 см, размером 125×5 см, при котором животное может совершать небольшие движения вперед-назад, но не поворачиваться; смена клетки (мышей помещают в клетку, ранее занятую другими мышами); стробоскопическое освещение в ночное время. Животные CUS и соответствующие контроли были подвергнуты поведенческим тестам, подходящим как для оценки депрессивно подобного фенотипа, так и для оценки антидепрессивного эффекта, вызванного последующим фармакологическим лечением.

Лекарственное лечение начиналось на 3-й неделе CUS и продолжалось в течение 2 недель, исследование заканчивалось на 5-й неделе, когда начинался эксперимент. Поведенческие тесты проводились через 3 дня после начала лечения, а посмертные исследования белка в мозга мышей проводили через 14 дней лечения, в конце 5-й недели.

Для оценки антидепрессивных поведенческих эффектов выбранных продуктов LAC и MEF животных подвергали тесту принудительного плавания («FST»), как описано J H Cryan et al. в J. Neubiorev. 2005, 03, 009, и общее время иммобильности измерялось в 5-ой группе животных.

FST ранее был подтвержден в нескольких статьях, при этом общее время иммобильности постоянно сокращалось при остром, подостром и хроническом лечении стандартными антидепрессантами, такими как ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI). Во время теста мышей по отдельности помещали на 6 минут в прозрачные цилиндры из плексигласа (высотой 25 см и диаметром 22 см), наполненные теплой водой (28°C) в количестве, достаточном для того, чтобы мышь не касалась дна цилиндра задними лапами. Животное снимали на видео, а затем измеряли время иммобильности (выраженное в секундах) в течение последних 4 минут теста. В таблице 27 сообщается о поведенческом антидепрессивном тесте на мышах.

Таблина 27

| Т | Общее время иммобильности | | |
|---|---------------------------|--|--|
| Тест принудительного плавания | (ceк)+SD | | |
| Группа I (физиологический раствор) | 184,87±41,47 | | |
| Группа II (CUS-физиологический раствор) | 214,25±36,83 | | |
| Группа III (МТНF 3 мг/кг) | 230±14,20 | | |
| Группа IV (LAC 30 мг/кг) | 245,75±30,34 | | |
| Группа V (LAC30+МТНF 3 мг/кг) | 149,5±33,93 | | |

Статистический анализ с использованием точного теста Анова Фишера показал значительный эффект: F (4,35)=10,95.

<u>Пример 20: Экспрессия BDNF в лимбической структуре мышей, подвергшихся</u> хроническому стрессу и обработанным МТНF и/или LAC

Мышей обрабатывали, как описано в примере 19. Через 4 недели CUS и 2 недели фармакологической обработки (как описано в примере 19) в конце 5-й недели животных умерщвляли и уровень белка BDNF измеряли в гиппокампе и лобной коре с помощью

вестерн-блоттинга. В таблице 28 представлены уровни белка BDNF, нейронального трофического фактора, связанного с хроническим стрессом и депрессией, в лобной коре мышей.

Таблица 28

| Вестерн-блот BDNF в лобной коре | Полосы оптической плотности±SD |
|---|--------------------------------|
| Группа I (физиологический раствор) | 100,64±23,05 |
| Группа II (CUS-физиологический раствор) | 104,70±21 |
| Группа III (МТНF 3 мг/кг) | 138,46±18,26 |
| Группа IV (LAC 30 мг/кг) | 113,29±28,95 |
| Группа V (МТНГ 3+LAC 30 мг/кг) | 203,47±72,06 |

Для Вестерн-блоттинга для BDNF в лобной коре точная Анова Фишера была: F (6,23)=5,886.

На фигуре 2 показаны уровни экспрессии белка BDNF, измеренные в лобной коре мыши I с помощью вестерн-блоттинга. Антитело распознает зрелую форму 17 кДа BDNF. Обработка комбинацией LAC 30 мг с 3 мг МТНF индуцировала значительное увеличение интенсивности вестерн-блоттинга с использованием специфических антител для блоттинга BDNF по сравнению с группами, получавшими LAC и МТНF по отдельности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1. Твердая композиция, включающая гранулы, содержащие L-метилфолат кальция (МТНF) в кристаллической форме в количестве от 5 до 40% (масс./масс.) с гранулами, содержащими соль производного карнитина в количестве от 50 до 90% (масс./масс.) от массы готовой композиции вместе с фармацевтически приемлемыми наполнителями и, необязательно, с другими фармацевтическими или нутрицевтическими активными ингредиентами.
- 2. Композиция по п.1, где гранулы метилфолата содержат антиоксидант или стабилизирующий агент в количестве от 3 до 30% (масс./масс.) от массы гранул.
- 3. Композиция по п.1, где гранулы MTHF содержат антиоксидант или стабилизирующий агент в массовом соотношении метилфолат/антиоксидант от 1:1 до 1:20.
 - 4. Композиция по п.1, где гранулы метилфолата содержат:
 - 2-10% (масс./масс.) метилфолата кальция;
 - 3-30% (масс./масс.) антиоксиданта(ов) или стабилизирующего агента(ов);
 - 50-90% (масс./масс.) разбавителя(ов);
 - 4-10% (масс./масс.) связующего агента(ов).
 - 5. Композиция по п.4, где гранулы МТНГ содержат:
 - 2-8% (масс./масс.) метилфолата кальция;
 - 5-25% (масс./масс.) антиоксиданта(ов) или стабилизирующего агента(ов);
 - 60-90% (масс./масс.) разбавителя(oв);
 - 3-8% (масс./масс.) связующего агента(ов).
 - 6. Композиция по п.5, где гранулы содержат:
 - 2-8% (масс./масс.) метилфолата кальция;
 - 5-25% (масс./масс.) лимонной кислоты или аскорбиновой кислоты;
- 60-90% (масс./масс.) кукурузного крахмала или микрокристаллической целлюлозы;
- 3-8% (масс./масс.) прежелатинизированного крахмала или гидроксипропилцеллюлозы.
- 7. Композиция по п.1, где соль производного карнитина представляет собой соль ацетил-L-карнитина (LAC).
- 8. Композиция по п.7, где соль ацетил-L-карнитин представляет собой гидрохлорид ацетил-L-карнитина.
- 9. Композиция по п.7 или 8, где гранулы содержат ацетил L-карнитин в количестве от 80% до 90% (масс./масс.), поливинилпирролидон в количестве от 3 до 10% (масс./масс.) и микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 3 до 10% (масс./масс.) от массы гранул.
 - 10. Композиция по п.7 или 8 в виде таблетки, содержащая:
 - 5- 40% (масс./масс.) гранул MTHF;
 - 50-90% (масс./масс.) гранул ацетил-L-карнитина;
 - 0,1-15% (масс./масс.) лубрикантов;

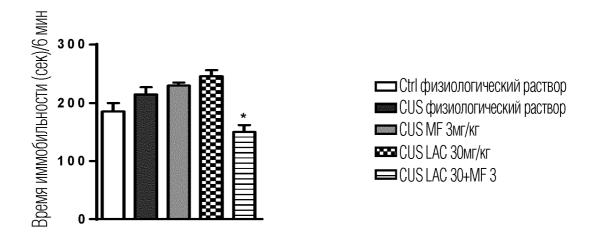
- 0,1-5% (масс./масс.) глидантов;
- 0-10% (масс./масс.) разбавителей;
- 0-10% (масс./масс.) витаминов;

Необязательно, с пленкообразующим покрытием.

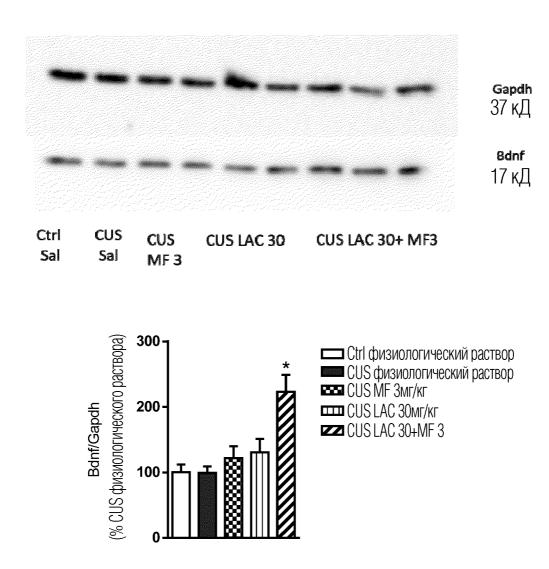
- 11. Композиция по п.9, состоящая из 590 мг ацетил L-карнитина HCl, 35 мг микрокристаллической целлюлозы, 56 мг поливинилпирролидона, 15 мг соли метилфолата кальция, 33 мг аскорбиновой кислоты, 172 мг кукурузного крахмала, 23 мг прежелатинизированного крахмала, 10 мг стеарата магния, 3 мг коллоидного кремнезема и пленкообразующего покрытия.
- 12. Композиция по п.9, состоящая из 590 мг ацетил L-карнитина HCl, 35 мг микрокристаллической целлюлозы, 56 мг поливинилпирролидона, 7,5 мг кальциевой соли метилфолата, 33 мг аскорбиновой кислоты, 190 мг кукурузного крахмала, 23 мг прежелатинизированного крахмала, 10 мг стеарата магния, 3 мг коллоидного диоксида кремния и пленкообразующего покрытия.
- 13. Композиция по п.9, состоящая из 590 мг ацетил L-карнитина HCl, 35 мг микрокристаллической целлюлозы, 56 мг поливинилпирролидона, 3 мг кальциевой соли метилфолата, 6 мг аскорбиновой кислоты; 120 мг кукурузного крахмала; 5 мг прежелатинизированного крахмала, 35 мг витамина B6, 2 мг витамина B12, 10 мг стеарата магния, 3 мг коллоидного диоксида кремния и пленкообразующего покрытия.
 - 14. Композиция по пп. 1-13 для перорального введения.
 - 15. Композиция по п.14 в виде таблеток.
 - 16. Способ получения композиции по п.1, включающий следующие стадии:
- а) получение гранул МТНF, включающее смешивание в сухом или влажном грануляторе МТНF в количестве от 3 до 10% (масс./масс.) с антиоксидантом или стабилизирующим агентом в количестве от 3 до 15% (масс./масс.), разбавителем в количестве от 50 до 90% (масс./масс.) и связующим в количестве от 4 до 10% (масс./масс.) от массы гранулята;
- b) получение гранул карнитина, включающее гранулирование 75-90% (масс./масс.) гидрохлорида ацетил-L-карнитина с 5-10% (масс./масс.) микрокристаллической целлюлозы и 5-10% (масс./масс.) поливинилпирролидона от массы гранулята;
- с) смешивание гранул МТНF, полученных на стадии а), с гранулами карнитина, полученными на стадии b), с внегранулярными наполнителями.
- 17. Способ по п.16, где на стадии с) гранулы, полученные на стадиях а) и b), смешивают с витамином группы В в количестве от 0 до 10% от массы готовой композиции.
- 18. Способ по п.16 или 17, где гранулы прессуют для получения композиции в виде таблеток.
- 19. Композиция по пп.1-15 для применения при лечении и/или профилактике патологий, связанных с депрессией и/или шизофренией.

- 20. Композиция для применения по п.19, где доза MTHF составляет от 5 до 90 мг/день, а LAC составляет от 100 до 1000 мг/день, и при этом композицию можно вводить один или два раза в день отдельно или в сочетании с другими антидепрессантами.
- 21. Композиция по пп.1-15 для применения при лечении и/или профилактике патологий, связанных с невропатиями.
- 22. Композиция для применения по п.21, где MTHF представлен в дозе от 2 до 6 мг, ацетил-L-карнитин представлен в дозе от 100 мг до 1000 мг с витамином B, B6 и/или B12 в количество от 2 до 50 мг.

По доверенности



Фигура 1: Время иммобильности в FST на контрольных (Ctrl) мышах, обработанных внутрибрюшинно в течение 3 дней с физиологическим раствором и на мышах CUS, получавших внутрибрюшинно в течение 3 дней физиологический раствор, MF 3 мг/кг, LAC 30 мг/кг или 30+MF мг/кг



Фигура 2: Вестерн-блот-анализ и репрезентативные блоты белка BDNF (зрелая форма) в лобной коре мышей