РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 602 742**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2013155510/15, 13.12.2013**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.12.2013

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **13.12.2013**

(43) Дата публикации заявки: **20.06.2015** Бюл. № 17

(45) Опубликовано: **20.11.2016** Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2227144 C2, 20.04.2004. Т.А.Гудашева и др., Синтез, конформационный анализ и анксиолитическая активность ретропептидных аналогов холецистокинина-4, Химико-фармацевтический журнал, 2006, том.40, N 7, стр.21-26. П.О.Бочков и др., Фармакокинетическое исследование трех новых оригинальных лекарственных средств и их оптимальных лекарственных форм,** (см. прод.)

Адрес для переписки:
125315, Москва, Балтийская ул., 8, ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова"

(72) Автор(ы):
Середенин Сергей Борисович (RU),
Гудашева Татьяна Александровна (RU),
Пятин Борис Михайлович (RU),
Авдюнина Нина Ивановна (RU),
Алексеев Константин Викторович (RU),
Грушевская Любовь Николаевна (RU),
Колик Лариса Геннадьевна (RU),
Жердев Владимир Павлович (RU),
Зайцева Надежда Михайловна (RU),
Блынская Евгения Викторовна (RU),
Турчинская Ксения Геннадьевна (RU),
Тихонова Наталья Викторовна (RU),
Гаевая Людмила Михайловна (RU),
Константинопольский Марк Александрович (RU),
Бойко Светлана Семеновна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имен В.В. Закусова" (RU)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АМИДА N-(6-ФЕНИЛГЕКСАНОИЛ)ГЛИЦИЛ-L-ТРИПТОФАНА, ВЫПОЛНЕННАЯ В ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к фармации, и касается фармацевтической композиции, выполненной в твердой лекарственной форме и содержащей в качестве лекарственного вещества терапевтически эффективное количество амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, а в качестве вспомогательных веществ - связывающее вещество группы веществ, обеспечивающих достаточную массу таблетки или капсулы: целлюлозу или производные целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза; лактозу, поливинилпирролидон, кальция карбонат, кальция фосфат; вспомогательные вещества, обладающие повышенной сорбционной способностью: коллоидный кремний, алюмометосиликат магния; группы скользящих веществ - стеариновая кислота и/или ее соли, поверхностно-активные вещества: олеат натрия, лаурилсульфат натрия; разрыхляющие вещества из группы: крахмал, пектин, поливинилпирролидон, кроскармеллоза натрия, натрия карбоксиметилцеллюлоза. Таблетки и капсулы отвечают всем требованиям Государственной фармакопеи XI и XII издания и повышенной биодоступностью указанного лекарственного пептида. 3 ил., 2 табл., 16 пр.

RU 2602742 C2

RU 2602742 C2

(56) (продолжение):
Актуальные направления научных исследований XXI века: Теория и практика; Сборник научных трудов по материалам международной заочной научно-практической конференции, г.Воронеж, 2013, N 2(2), стр. 36-42. RU 2429874 C1, 27.09.2011. WO 89/10355 A1, 02.11.1989. EP 0405537 B1, 08.09.2004.

RU 2602742 C2

RU 2602742 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 602 742**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2013155510/15, 13.12.2013**

(24) Effective date for property rights:
13.12.2013

Priority:
(22) Date of filing: **13.12.2013**

(43) Application published: **20.06.2015** Bull. № **17**

(45) Date of publication: **20.11.2016** Bull. № **32**

Mail address:
125315, Moskva, Baltijskaja ul., 8, FGBNU "NII farmakologii imeni V.V. Zakusova"

(72) Inventor(s):
Seredenin Sergej Borisovich (RU),
Gudasheva Tatjana Aleksandrovna (RU),
Pjatin Boris Mikhajlovich (RU),
Avdjunina Nina Ivanovna (RU),
Alekseev Konstantin Viktorovich (RU),
Grushevskaja Ljubov Nikolaevna (RU),
Kolik Larisa Gennadevna (RU),
ZHerdev Vladimir Pavlovich (RU),
Zajtseva Nadezhda Mikhajlovna (RU),
Blynskaja Evgenija Viktorovna (RU),
Turchinskaja Ksenija Gennadevna (RU),
Tikhonova Natalja Viktorovna (RU),
Gaevaja Ljudmila Mikhajlovna (RU),
Konstantinopolskij Mark Aleksandrovich (RU),
Bojko Svetlana Semenovna (RU)

(73) Proprietor(s):
Federalnoe gosudarstvennoe bjudzhetnoe nauchnoe uchrezhdenie "Nauchno-issledovatelskij institut farmakologii imen V.V. Zakusova" (RU)

RU 2602742 C2

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF N-(6-PHENYLHEXANOYL)GLYCYL-L-TRYPTOPHAN AMIDE IN SOLID DOSAGE FORM

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to pharmacy, and concerns pharmaceutical composition in solid dosage form and containing therapeutically effective amount of N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan amide as medicinal substance, and auxiliary substances, which are binding agent of group of substances providing sufficient weight of tablet or capsule: cellulose or cellulose derivatives, such as microcrystalline cellulose; lactose, polyvinylpyrrolidone, calcium carbonate, calcium phosphate; auxiliary substances with high sorption capacity: colloidal silica, magnesium aluminometasilicate; group of sliding agents - stearic acid and/or its salts, surfactants: sodium oleate, sodium lauryl sulphate; disintegrants from group: starch, pectin, polyvinyl pyrrolidone, sodium croscarmellose, sodium carboxymethyl cellulose.

EFFECT: tablets and capsules meet all requirements of State Pharmacopeia XI and XII edition and have high bioavailability of above therapeutic peptide.

1 cl, 3 dwg, 2 tbl, 16 ex

RU 2602742 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к медицине, в частности к фармации, и касается фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества - амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана (ГБ-115) [Патент РФ 2227144 (приоритет от 15.11.2001 г.) на изобретение «Замещенные триптофан-содержащие дипептиды с холецистокининонегативной или холецистокининопозитивной активностью»], обладающий анксиолитической активностью. Технический результат изобретения заключается в повышении эффективности использования лекарственного средства ГБ-115.

Уровень техники

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» на основе структуры эндогенного анксиогенного тетрапептида холецистокинина-4 (Trp-Met-Asp-Phe-NH_2) с использованием топохимического принципа Шемякина-Овчинникова-Иванова сконструирован его ретропептидный аналог амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-триптофана (ГБ-115). Амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана - антагонист холецистокининовых (ХЦКО рецепторов - обладает свойствами анксиолитика с модулирующим влиянием на функциональную активность холецистокининовой системы [Гудашева Т.А., Кирьянова Е.П., Колик Л.Г., Константинопольский М.А., Середенин С.Б. // Биоорган, химия. 2007. Т. 33. №4. С. 413-420; Колик Л.Г., Жуков В.Н., Середенин С.Б. // Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. №4. С. 413-420; Kolik L.G., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2011. V. 21 Suppl. 2. S 146-147].

При изучении анксиолитических свойства ГБ-115, дипептидного ретроаналога холецистокинина-4, в тестах «открытое поле» (ОП) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) на беспородных и инбредных мелких лабораторных животных с различным уровнем эмоциональности при пероральном введении показано, что анксиолитическое действие ГБ-115 проявлялось у беспородных мышей в дозах 0,1-0,5 мг/кг и у инбредных мышей линии BALB/c с «пассивным» фенотипом эмоционально-стрессовой реакции в дозах 0,1 и 5,0 мг/кг в тесте ОП. В тесте ПКЛ ГБ-115 увеличивал время заходов в открытые рукава лабиринта у беспородных крыс в интервале доз 0,5-0,7 мг/кг и у «высокотревожных» мышей BALB/c в дозе 0,1 мг/кг. Полученные результаты подтверждают зависимость эффекта ГБ-115 от фенотипа ответа на эмоциональный стресс и свидетельствуют о смещении диапазона анксиолитических доз препарата от 0,006-0,100 мг/кг при внутрибрюшинном введении до 0,100-5,000 мг/кг при пероральном использовании. [Колик Л.Г., Константинопольский М.А., Рыбина И.В. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - Т. 155, №2. - С. 163-166.]

Эффективность пептидного анксиолитика ГБ-115 в отношении патологической тревожности доказана как на генетических моделях (селективные и инбредные линии животных), так и с использованием фармакологических моделей, в частности, при моделировании тревоги, индуцированной отменой психоактивных веществ. По способности устранять анксиогенез, вызванный отменой этанола, амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана не уступает диазепаму [Колик Л.Г. Автореферат диссер. д.б.н., Москва 2012]. При оценке поведения беспородных животных после отмены диазепама (4,0 мг/кг/день, в/б, 30 дней) отмечалось сокращение времени пребывания в открытых рукавах (в 3,5 раза) и уменьшения числа заходов в открытые рукава (в 3,7 раза). ГБ-115 в дозе 0,1 мг/кг через 48 ч после отмены диазепама при однократном системном введении купировал индуцированную отменой диазепама тревогу у беспородных крыс, увеличивая время пребывания в открытых рукавах ($p<0,01$)

и число заходов ($p<0,05$) в открытые рукава. Моделирование повышенной тревожной реакции у крыс со сформированной бензодиазепиновой зависимостью и последующее введение ГБ-115 вызывают противоположные изменения в обмене дофамина в опытах ex vivo [Колик Л.Г., Кадников И.А., Жуков В.Н. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74, №10. С. 52-56]. Установлено, что амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана не оказывает негативного влияния на показатели дыхания, деятельности сердца, кровообращение и артериальное давление. Доказано отсутствие аддиктивного потенциала в диапазоне эффективных доз [Колик Л.Г. Автореферат диссер. д.б.н., Москва 2012]. Результаты исследований при длительном введении амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана показали, что анксиолитический эффект сохраняется при хроническом применении. Резкое прекращение длительного введения не приводит к развитию синдрома отмены или каким-либо изменениям поведения и состояния животных, что выгодно отличает амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана от анксиолитиков бенздиазепинового ряда [Колик Л.Г., Гарибова Т.Л., Литвинова С.А. и др. // Вестник РАМН. 2011. №7. С. 37-42.]

При оценке безопасности препарата было установлено, что он относится к практически нетоксичным соединениям: LD50>6 г/кг для крыс при пероральном введении [А.В. Сорокина, С.В. Алексеева, Е.П. Немова, др, // Экспер. и клин, фармакол. 2010. Т. 73, №6. С. 29-32].

Несмотря на расширяющийся поиск альтернативного пути введения и методов лекарственной доставки оральный путь введения остается наиболее популярным. По подсчетам около 70% всех лекарственных форм (ЛФ) предназначены для перорального применения, так как данный способ введения является наиболее приемлемым и удобным для пациентов. Кроме того, это широко изученный и отработанный метод заводского производства, используемый для получения твердых ЛФ (ТЛФ) (таких как таблетки и капсулы). ТЛФ дешевы в производстве, у них оптимально соотношение цена - качество.

К преимуществам таблеток и капсул относятся: точное дозирование лекарственных веществ (ЛВ) в условиях массового производства; высокая производительность; корригирующая способность.

Наиболее распространены три технологические схемы получения таблеток: с применением влажного или сухого гранулирования и прямое прессование.

Гранулирование включает следующие технологические операции: перемешивание ЛВ с наполнителем; увлажнение смеси раствором связывающего вещества; влажное гранулирование; сушка; сухое гранулирование; перемешивание гранул с антифрикционными веществами; прессование или наполнение капсул. К технологическим операциям метода прямого прессования относятся: перемешивание ЛВ с наполнителями, антифрикционными (скользящими) веществами; прессование. Из вышесказанного следует, что прямое прессование является более экономичным процессом в сравнении с гранулированием, т.к. метод гранулирования требует осуществления дополнительных стадий, ведущих к увеличению энергозатрат.

Для обеспечения длительного срока годности предлагаемых композиций важно, чтобы гранулят, полученный влажным гранулированием, либо другим методом на водной основе, имел влажность, не превышающую 3%.

Процесс сушки осуществляется в лотковой сушилке или сушкой в псевдоожиженном слое, причем последняя предпочтительнее. Сушку обычно проводят при температуре на входе около 50°С и относительной влажности менее 50%.

Технологические процессы тесно связаны с выбором вспомогательных веществ (ВВ).

Основной задачей ВВ является обеспечение определенных технологических функций при изготовлении ЛФ. В зависимости от назначения ВВ, используемые в производстве ТЛФ, подразделяются на следующие группы: наполнители, разрыхляющие вещества, связывающие вещества, антифрикционные вещества, оболочки и др.

ВВ в производстве ТЛФ предназначены для придания порошковой массе необходимых технологических свойств, обеспечивающих механическую прочность, точность дозирования, распадаемость, стабильность в процессе хранения и др. Наполнители используют для придания ТЛФ определенной массы при небольшой дозировке ЛВ. Для процесса прямого прессования наполнители должны обладать хорошей сыпучестью и прессуемостью. Для процесса гранулирования применяют связывающие вещества, обеспечивающие сцепление между частицами и прочность получаемых гранул. При неудовлетворительном показателе распадаемости ТЛФ применяют разрыхляющие вещества. Разрыхляющие вещества вводятся как до гранулирования, так и после стадии гранулирования. На заключительной стадии производства ТЛФ к смесям добавляют антифрикционное вещество, обеспечивающее текучесть порошковой смеси или гранулята и препятствующее прилипанию к пуансонам и стенкам матрицы.

Раскрытие изобретения

Фармацевтические композиции, выполненные в ТЛФ, содержат в качестве действующего вещества - амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в терапевтически эффективном количестве, а в качестве ВВ - фармацевтически приемлемые ВВ, пригодные для использования в ТЛФ.

Фармацевтические композиции, выполненные в ТЛФ, в качестве ВВ, обеспечивающего достаточную массу таблетки (наполнитель), содержат, по меньшей мере, одно вещество, выбранное из группы: целлюлоза и ее производные (микрокристаллическая целлюлоза, выпускаемая под наименованиями: Avicel (FMC, США), Tabulose (Blanver, Бразилия), Microcel (Blanver, Бразилия), Vivacel, Vivapur (JRS Pharma, Германия), Emcocel (JRS Pharma, Германия), Celocal (FMC, США), Prosolv (Penwest, США), MicroceLac (MEGGLE, Германия)); полиолы (лактоза и ее производные, выпускаемые под наименованиями: Tablettose (MEGGLE, Германия), FlowLac (MEGGLE, Германия), DuraLac (MEGGLE, Германия), Cellactose (MEGGLE, Германия), MicroceLac (MEGGLE, Германия), StarLac (Roquette, Франция), Pharmatose (DMV, Голландия), Ludipress (BASF, Германия); сахароза, выпускаемая под наименованиями CompriSugar (Sudzucker, Германия), Di-pac (American sugar, США); мальтоза, выпускаемая под наименованиями Advantose 100 (SPI Pharma, Франция); фруктоза, выпускаемая под наименованиями Advantose FS 95 (SPI Pharma, Франция); сорбит, выпускаемый под наименованиями Parteck SI (Merck Millipore, Германия); маннит, выпускаемый под наименованием Parteck M (Merck Millipore, Германия); поливинилпирролидон и его сополимеры, выпускаемые под наименованием Kollidon VA 64 (BASF, Германия); соли неорганических соединений (кальция карбонат, выпускаемый под наименованиями Formaxx (Merck Millipore, Германия); кальция фосфат, кальция дигидрофосфат, кальция гидрофосфат дигидрат, кальция сульфат дигидрат).

ВВ с сорбционной способностью: коллоидный кремний (аэросил, Syloid® (Grace, США)), алюмометасиликат магния (Neusilin®, Fuji, Япония).

В качестве связывающего вещества используется, по меньшей мере, одно, выбранное из группы: крахмальный клейстер, растворы: карбоксиметилцеллюлозы, оксиэтилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы; поливинилового спирта, поливинилпирролидона, выпускаемые под наименованиями Kollidon 25 (BASF,

Германия), натрия альгината, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы.

В качестве растворителя для приготовления раствора связывающего вещества используется, по меньшей мере, одно, выбранное из группы: вода очищенная, спирт этиловый, хлороформ.

В случае необходимости добавляют разрыхляющие вещества. В качестве разрыхляющего вещества используется, по меньшей мере, одно, выбранное из группы: крахмал (пшеничный, картофельный, кукурузный); пектин, натрий карбоксиметилцеллюлоза; поливинилпирролидон, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатизированный (Starch 1500 (Colorcon, Великобритания), карбоксиметилированный - Explosol (Blanver, Бразилия)).

В качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ) используется, по меньшей мере, одно, выбранное из группы: олеат натрия, лаурилсульфат натрия.

В качестве ВВ, предотвращающего налипание и обеспечивающего выталкивание из матрицы (антифрикционное вещество), используется, по меньшей мере, одно, выбранное из группы: стеариновая кислота и/или ее соли, коллоидный кремний (аэросил).

Фармацевтическая композиция выполнена в ТЛФ, в виде таблеток или капсул. Таблеточную или капсульную массу получают методом прямого прессования, влажного и сухого гранулирования, а также пеллетизацией.

Предложены следующие варианты изготовления ТЛФ на основе фармацевтической композиции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана.

Первый вариант способа изготовления ТЛФ заключается в том, что на первой стадии готовят тритурацию амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана с синтетическим алюмометасиликатом магния путем смешения, затем добавляют наполнители (марки для прямого прессования). Порошковая смесь опудривается антифрикционным веществом и таблетируется, или помещается в твердую желатиновую капсулу (ТЖК).

Второй вариант способа изготовления ТЛФ заключается в том, что на первой стадии амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана полностью растворяется в подходящем растворителе и далее сорбируется на твердый носитель (синтетический алюмометасиликат магния Neusilin US2 (Fuji, Япония)). Затем добавляют наполнители (марки для прямого прессования). Порошковая смесь опудривается антифрикционным веществом и таблетируется, или помещается в ТЖК.

В другом варианте осуществления способа изготовления ТЛФ на основе предлагаемой композиции, амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана и ВВ (наполнители) гранулируют этанолом и/или раствором связывающего вещества (10%-ый раствор поливинилпирролидона), и полученные гранулы после этого сушат. Остальные ВВ, которые не использовали для включения в гранулы, затем смешивают с высушенными гранулами с получением в результате композиции, пригодной для капсулирования, таблетирования.

Еще один вариант способа изготовления ТЛФ заключается в том, что наполнители смешиваются, и порошковая смесь отправляется на стадию влажного гранулирования. В качестве связывающего раствора используют 10% спиртовой раствор поливинилпирролидона с растворенным в нем амидом N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана. Гранулят сушится до практически полного удаления органического растворителя. Затем добавляется оставшаяся часть наполнителя. Последняя стадия - опудривание антифрикционным веществом и таблетирование, или помещение в ТЖК.

Последний вариант способа изготовления ТЛФ заключается в том, что смешиваются амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, наполнитель. В данном случае в качестве метода изготовления используется брикетирование (сухое гранулирование).

Полученная порошковая смесь прессуется в брикеты, которые затем подвергаются размалыванию до частиц с определенным размером. Затем полученные после размола частицы опудриваются антифрикционным веществом и прессуются в таблетки или помещаются в ТЖК.

Из предлагаемых композиций изготавливаются ТЛФ известными методами с обеспечением унифицированных доз амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана для перорального приема, например, 0,0005 г, 0,0010 г, 0,0050 г, 0,0100 г, 0,0150 г, 0,0200 г в виде ТЖК и таблеток.

Осуществление изобретения

Фармацевтические композиции выполнены в ТЛФ, в виде таблетки или ТЖК, содержащей 0,50-1,50 мас.% амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана. Масса полученной лекарственной формы составляет приблизительно 0,1000 г.

Вариантом осуществления композиции ТЛФ является таблетка или ТЖК, содержащая амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в эффективном количестве и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, пригодные для использования в твердых лекарственных формах, при следующем соотношении компонентов (мас.%):

Амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана	0,50-1,50
наполнитель	70,50-96,00
антифрикционное вещество	1,00-3,00

и по меньшей мере одно вещество из следующих групп вспомогательных веществ: вещества с сорбционной способностью в количестве 1,00-10,00 мас.%, связывающие - 1,50-10,00 мас.%, поверхностно-активные вещества в количестве 0,50-1,00 мас.%, разрыхляющие - 3,00-5,00 мас.%.

Фармацевтическая композиция согласно ОФС 42-0003-04 должна высвобождать в раствор не менее 75% амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана за 45 минут.

ТЛФ отвечает всем требованиям Государственной Фармакопеи РФ XII издания и СССР XI издания.

Следующие примеры иллюстрируют варианты фармацевтической композиции.

Пример 1. Предварительно отвешенные и просеянные амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (1,00 мас.%) и вещество с сорбционной способностью (алюмометасиликат магния, 10,00 мас.%) тщательно перемешивают, добавляют наполнитель (лудипресс, 75,00 мас.%), повторно перемешивают. Гранулируют раствором связывающего вещества (крахмальный клейстер, 10,00 мас.%). Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем полученная порошковая смесь поступает на стадию опудривания 1,00 мас.% антифрикционным веществом (магния стеарат), разрыхляющим веществом (поливинилпирролидон, 3,00 мас.%) и таблетируется, либо смесью заполняют ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г. Получают таблетки по технологии прямого прессования или ТЖК с содержанием амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана 0,001 г.

Пример 2. Все ингредиенты просеиваются. Соотношения всех ингредиентов взяты из примера 1. Амид N-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана растворяют в подходящем растворителе (спирт этиловый с предварительно растворенным в нем связывающим веществом (оксипропилметилцеллюлозой)), смешивают с веществом с сорбционной способностью (алюмометасиликат магния) до получения однородной смеси. Добавляют наполнитель (лактоза), повторно перемешивают. Затем полученная порошковая смесь поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (магния стеарат) и разрыхляющим веществом (поливинилпирролидон) и таблетируется, либо смесью заполняют ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г. Получают таблетки по технологии

прямого прессования или ТЖК с содержанием амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана 0,001 г.

Пример 3. Все ингредиенты отвешивают и просеивают. Амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (1,00 мас.%), связывающее (поливинилпирролидон, 10,00 мас.%) - часть добавляют в сухом виде, оставшуюся часть вводят в виде связывающего раствора, и наполнитель (мальтоза, 85,00 мас.%) тщательно перемешивают. Полученную порошковую смесь просеивают для достижения однородности смешивания и подвергают влажному гранулированию. В качестве связывающего раствора выступает 10% спиртовой раствор поливинилпирролидона. Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем гранулят поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (магния стеарат, 1% масс.) и разрыхляющим веществом (пектин, 3,00 мас.%) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 4. Все ингредиенты отвешивают и просеивают.Соотношения всех ингредиентов взяты из примера 3. В качестве связывающего раствора используют 10% раствор карбоксиметилцеллюлозы с растворенным в нем амидом N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана. Наполнитель (маннит) увлажняют связывающим раствором с амидом N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, полученную порошковую смесь подвергают влажному гранулированию. Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем гранулят поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (стеариновая кислота), разрыхляющим веществом (кроскармеллоза натрия) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 5. Все ингредиенты отвешивают и просеивают. Соотношения всех ингредиентов взяты из примера 3. В качестве связывающего раствора используют водный раствор оксипропилметилцеллюлозы. Смесь сорбита, фруктозы и микрокристаллической целлюлозы (наполнители), и амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана увлажняют связывающим раствором, полученную порошковую смесь подвергают влажному гранулированию. Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем гранулят поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (магния стеарат), разрыхляющим веществом (крахмал прежелатизированный) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 6. Все ингредиенты отвешивают и просеивают. Амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (1,00 мас.%), наполнитель (кальция фосфат, 88,00 мас.%), разрыхляющее (крахмал пшеничный 3,75 мас.%) тщательно перемешивают. В качестве связывающего раствора используют водный раствор поливинилпирролидона (5,25 мас.%) и лаурилсульфата натрия (ПАВ, 1% масс.). Полученную смесь сухих компонентов увлажняют водным раствором поливинилпирролидона и лаурилсульфата натрия, полученную порошковую смесь подвергают влажному гранулированию. Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем гранулят поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (магния стеарат, 1% масс.) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 7. Все ингредиенты отвешивают и просеивают. Амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (0,5 мас.%), наполнитель (кальция карбонат 86,5 мас.%) тщательно перемешивают. В качестве связывающего раствора используют натрия альгинат (10,00 мас.%), полученную порошковую смесь подвергают влажному гранулированию.

Добавляют ПАВ (олеат натрия, 1,00 мас.%), вещество с сорбционной способностью (коллоидный кремний, 1,00 мас.%). Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем гранулят поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (стеариновая кислота, 1,00 мас.%) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 8. Все ингредиенты отвешивают и просеивают. Амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (1,00 мас.%), наполнитель (смесь лактозы и микрокристаллической целлюлозы) 96,00 мас.% тщательно перемешивают. В качестве связывающего используют гидроксипропилметилцеллюлозу (1,5 мас.%), полученную порошковую смесь подвергают влажному гранулированию. Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем гранулят поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (кальция стеарат, 1,5 мас.%) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 9. Все ингредиенты отвешивают и просеивают. Амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (1,50 мас.%), наполнитель (микрокристаллическая целлюлоза, 70,50 мас.%), вещество с сорбционной способностью (коллоидный кремний, 10,00 мас.%), разрыхляющее (крахмал кукурузный, 5,00 мас.%) тщательно перемешивают. Полученную порошковую смесь подвергают влажному гранулированию раствором оксиэтилцеллюлозы (10,00 мас.%). Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем гранулят поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (магния стеарат, 3,00 мас.%) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 10. Все ингредиенты отвешивают и просеивают. Амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (1,00 мас.%), наполнитель (лактоза 73,00 мас.%), вещество с сорбционной способностью (коллоидный кремний, 10,00 мас.%), разрыхляющее (крахмал картофельный, 5,00 мас.%) тщательно перемешивают. Полученную порошковую смесь подвергают влажному гранулированию раствором метилцеллюлозы (10,00 мас.%). Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем гранулят поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (аэросил, 1,00 мас.%) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 11. Все ингредиенты просеиваются. Смешиваются: амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана 1,00 мас.% и вещество с сорбционной способностью (алюмометасиликат магния, 10,00 мас.%). Порошковая смесь просеивается, проверяется однородность дозирования смеси. Следующая стадия - брикетирование (сухое гранулирование). Брикеты размалываются. На данной стадии контролируется размер частиц, их диаметр после размола 50-400 мкм, что совпадает с размером частиц лудипресса. Частицы после размола смешиваются с наполнителем (лудипресс) 88,00 мас.%, тем самым достигается максимальная однородность смешивания. Затем таблеточная масса поступает на стадию опудривания 1,00 мас.% антифрикционного вещества (стеариновая кислота) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 12. Предварительно отвешенные и просеянные амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (1,00 мас.%) и вещество с сорбционной способностью (алюмометасиликат магния, 10,00 мас.%) тщательно перемешивают, добавляют наполнитель (сахароза, 75,00 мас.%), повторно перемешивают. Гранулируют раствором связывающего вещества (поливиниловый спирт, 10,00 мас.%). Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем полученная

порошковая смесь поступает на стадию опудривания 1,00 мас.% антифрикционным веществом (магния стеарат), разрыхляющим веществом (крахмал карбоксиметилированный, 3,00 мас.%) и таблетируется, либо смесью заполняют ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г. Получают таблетки по технологии прямого прессования или ТЖК с содержанием амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана 0,001 г.

Пример 13. Все ингредиенты отвешивают и просеивают. Амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (1,00 мас.%), наполнитель (кальция фосфат, 81,50 мас.%), разрыхляющее (натрий карбоксиметилцеллюлоза, 4,75 мас.%), вещество с сорбционной способностью (Neusilin US2, 6%) тщательно перемешивают. В качестве связывающего раствора используют водный раствор поливинилпирролидона (5,25 мас.%) и лаурилсульфата натрия (ПАВ, 0,5% масс.). Полученную смесь сухих компонентов увлажняют водным раствором поливинилпирролидона и лаурилсульфата натрия, полученную порошковую смесь подвергают влажному гранулированию. Гранулят высушивают при температуре 40°С до постоянной влажности, не превышающей 3%. Затем гранулят поступает на стадию опудривания антифрикционным веществом (магния стеарат, 1% масс.) и таблетируется, либо помещается в ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г.

Пример 14. Все ингредиенты просеиваются. Амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана 1,00 мас.% растворяют в подходящем растворителе (спирт этиловый), смешивают с веществом с сорбционной способностью (алюмометасиликатом магния (Neusilin US2)) 10,00 мас.% до получения однородной смеси. Добавляют наполнитель (лудипресс) 88,00 мас.%, повторно перемешивают. Затем полученная порошковая смесь поступает на стадию опудривания 1,00 мас.% антифрикционного вещества (магния стеарат) и таблетируется, либо смесью заполняют ТЖК. Масса таблетки составляет 0,10 г. Получают таблетки по технологии прямого прессования или ТЖК с содержанием амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана 0,001 г.

Согласно Биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System, 1995 г.), подразделяющей все лекарственные вещества в зависимости от их растворимости и проницаемости в кишечнике, ГБ-115 относится ко II классу веществ, характеризующихся низкой растворимостью и высокой степенью проницаемости. Лекарственные вещества II класса являются классическими объектами для теста "Растворение", поскольку именно для них наибольшее значение имеют такие факторы, как размер частиц субстанции, ее кристаллическое состояние, вид и свойства лекарственной формы [Великая Е.В. и др. Хим.-фарм. журнал. 2004 №5. С. 38-41.]. Корреляция испытаний invivo I invitro с наибольшей вероятностью может быть обнаружена для веществ II класса [Конюшкова А.Н. и др. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности дженериковых лекарственных средств. Требования FDA. Ремедиум. 2011. №5. С. 54-56]. Для всех предлагаемых вариантов выполнения фармацевтической композиции ГБ-115, раскрытых в примерах, был осуществлен тест «Растворение» (согласно ОФС 42-0003-04.), что позволяет экстраполировать значения высвобождения in vitro на эксперименты in vivo и обосновывает достаточность приводимых в описании изобретения сведений для подтверждения фармакокинетических и фармакодинамических свойств заявляемой композиции (Раменская, Г.В. In vivo in vitro корреляция (ivivc): современный инструмент для оценки поведения лекарственных форм в условиях in vivo / invitro Г.В. Раменская, Шохин И.Е., Давыдова К.С., Савченко А.Ю.// Медицинский альманах. - №1. - 2011. - С. 222-226).

В таблице 1 «Значения степени высвобождения ГБ-115 из полученных

фармацевтических композиций (%)» представлены результаты теста «Растворение» вариантов фармацевтической композиции на основе амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, изготовленной согласно примерам 1-14.

Таблица 1. Значения степени высвобождения ГБ-115 из полученных фармацевтических композиций (%)

№№ примеров изготовления фармацевтической композиции	Количество ГБ-115 (%), высвободившегося из фармацевтической композиции			
	15 минут	30 минут	60 минут	120минут
1	58,6±0,9	85,5±1,1	91,0±2,1	100,0±0,4
2	59,4±1,2	84,7±1,1	93,7±1,8	99,1±1,8
3	57,8±1,1	83,2±1,7	90,6±1,6	98,7±2,1
4	54,9±1,3	85,4±0,8	91,8±1,5	100,0±0,5
5	52,2±1,2	86,0±1,2	94,2±0,7	99,7±0,7
6	55,1±0,8	88,1±1,3	93,3±0,9	98,6±1,7
7	56,7±0,8	88,6±1,4	93,8±1,1	98,0±2,1
8	53,4±1,1	87,7±0,8	92,0±1,4	100,0±0,9
9	55,9±1,4	85,8±1,5	92,9±1,7	99,6±0,8
10	55,2±1,6	86,0±0,9	91,6±1,5	99,5±0,4
11	58,0±2,0	86,2±1,4	92,4±1,4	100,0±0,7
12	57,1+1,8	88,7+1,6	94,0+1,2	100,0+0,5
13	59,0+1,9	89,2+1,5	93,5+1,5	100,0+1,1
14	61,2±0,8	82,5±1,8	94,9±1,5	98,7±1,4

Близкие внутриинтервальные показатели высвобождения ГБ-115 из фармацевтических композиций позволяют сделать вывод о возможности установления для данного лекарственного средства корреляции in vivo-in vitro и о близости значений фармакокинетических/фармакодинамических показателей для композиций по всем приведенным примерам (Таблица 1).

Пример 15. Изучение фармакодинамических свойств субстанции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана и фармацевтической композиции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана при пероральном введении в опытах in vivo

Эксперименты были выполнены на 140 беспородных белых крысах-самцах массой 220-260 г. Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (температура воздуха 21-23°С, относительная влажность воздуха 40-60%) при естественной освещенности на стандартной диете лабораторных животных

в соответствии с ГОСТ Р 50258-92 (1994 г.) с соблюдением правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ, регламентированных ГОСТ Р 51000.3-96 и ГОСТ Р 51000.4-96 (1996 г.), приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 N 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики и с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986 г.).

Оценку анксиолитической активности субстанции и фармацевтической композиции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, изготовленной по примеру 8, их влияние на выраженность тревоги у контрольных и опытных крыс проводили, используя тест «приподнятый крестообразный лабиринт» в базовой модификации [File S.E. // Behav. Brain Res. 1993. V. 58, №1-2. P. 199-202; Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M. // J. Neyrosci. Methods, 1985. V. 4. №3. P. 149-167].

Данный тест рассматривается как наиболее специфический для выявления анксиолитической активности биологически активных соединений. Процедура тестирования в «приподнятом крестообразном лабиринте» выполнялась в течение 5 минут. Регистрировали следующие показатели - число заходов в открытые рукава лабиринта и время пребывания в них.

Водные растворы исследуемой субстанции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана и ее фармацевтической композиции готовили ex tempore с добавлением твин-80. Полученные растворы вводили животным перорально (внутрижелудочно) в объеме 1 мл/1 кг массы тела. В качестве контроля вводили равные объемы растворителя для субстанции (дистиллированная вода + твин 80) или водный раствор плацебо + твин 80 при изучении фармацевтической композиции.

Данные экспериментов обрабатывали статистически, используя непараметрический критерий "Mann-Whitney-U-test" для оценки различий между независимыми группами и описательную статистику для оценки средних значений и различий внутри групп, уровни статистической значимости обозначены как * - $P<0,05$ при оценке различий между данными контрольной и опытной групп; # - $P<0,05$; ## - $P<0,01$ при оценке различий между данными, полученными в опытных группах через 15 и 45 мин; каждый столбец диаграммы отражает усредненные данные по 10-20 животным.

Полученные результаты представлены на фиг. 1А, Б и 2А, Б. Как следует из диаграмм, субстанция амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана демонстрирует высокий уровень анксиолитической активности в дозе 0,7 мг/кг: через 45 минут после введения число заходов в открытые рукава возрастало с 2,0 в контрольной группе до 3,6 в опытной, т.е. на 80% ($P<0,05$); время пребывания увеличивалось на 94% ($P=0,08$) (фиг. 1А, Б). Активность субстанции статистически значимо выросла к 45 мин наблюдения в дозе 0,7 мг/кг. При этом число заходов в открытые рукава увеличилось с 1,7 (15-я мин) до 3,6 (45 мин), т.е. на 112% ($P<0,01$), одновременно, время пребывания в открытых рукавах лабиринта выросло на 172,8% ($P<0,05$).

Фармацевтическая композиция амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, в меньшей дозе, 0,3 мг/кг значительно повышала показатели, соответствующие анксиолитической активности: число заходов в открытые рукава возрастало с 0,4 в контроле до 2,4 в опытной группе, т.е. на 500%; время пребывания в открытых рукавах с 9,5 сек в контроле до 36,2 сек в опытной группе, т.е. на 281%, $P<0,05$ (фиг. 2А, Б). Фармацевтическая композиция показала существенное усиление активности при оценке ее фармакодинамической характеристики. Во временном интервале с 15-й по 45 мин число заходов в открытые рукава возрастало с 0,8 до 2,4, т.е. на 200% ($P<0,05$, фиг. 2А).

Полученные результаты позволяют заключить, что изученная фармацевтическая

композиция амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана демонстрирует выраженную анксиолитическую активность по специфическим показателям - числу заходов в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта и времени пребывания в них. Фармацевтическая композиция амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана показала специфическую и более выраженную в сравнении с субстанцией эффективность по анксиолитическому действию. Эффект фармацевтической композиции в дозе 0,3 мг/кг был статистически значим через 45 минут после перорального введения животным. В то же время активность субстанции отмечали только в более высокой дозе 0,7 мг/кг, время пребывания в открытых рукавах лабиринта на 45-й минуте не отличалось от контрольных значений.

Таким образом, на основании выполненных фармакологических исследований в опытах in vivo, анализа зависимостей «доза-эффект» и «время-эффект» можно сделать заключение, что предлагаемая фармацевтическая композиция обеспечивает повышение биодоступности амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана и эффективность его использования по сравнению с исходной субстанцией за счет снижения действующей анксиолитической дозы амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана.

Пример 16. Фармакокинетический эксперимент на крысах после перорального введения фармацевтической композиции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 250±30 г, полученных из питомника «Столбовая» РАН. Животных содержали по 10 особей в клетке на стандартной диете вивария вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Фармацевтическую композицию (по примеру 14) и субстанцию вводили в водном растворе в дозе 100,00 мг/кг. Эксперименты ставились приблизительно в один и тот же промежуток светового дня. Животных декапитировали через определенные промежутки времени: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 минут после введения дипептида и собирали кровь в гепаринизированные пробирки. Плазму получали центрифугированием при 8000 об/мин в течение 10 мин.

Экстракцию проводили следующим способом: к 1,00 мл плазмы крови крыс, содержащей амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, добавляли двукратный объем ацетонитрила (2,00 мл) для осаждения белков. Водно-ацетонитрильный раствор центрифугировали при температуре - 2°С со скоростью 8000 об/мин в течение 10 минут. Далее отбирали очищенную от белков плазму, добавляли 5,00 мл эфира, встряхивали в течение 15 минут, отделяли эфирный слой и высушивали в токе азота досуха, остаток растворяли в элюенте и вводили в систему высокоэффективной жидкостной хроматографии - ультрафиолетовой спектрофотометрии (ВЭЖХ-УФ). Система представляла собой жидкостной хроматограф, состоящий из изократической помпы SYSTEM COLD 127 (США), ультрафиолетового детектора и компьютера с соответствующим пакетом программ для обсчета хроматограмм "Амперсенд" (Россия). Хроматографическое разделение проводили на аналитической колонке - Luna 5u C 18 (2) 100A, 250×4,6 мм, детектирование проводили при длине волны 282 нм, что позволило избежать влияния коэкстрактивных веществ, которые бы мешали определению амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана. В качестве элюента использовали систему: ацетонитрил: вода в соотношении 400:450 по объему с добавлением трифторуксусной кислоты до pH 3,2. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,00 мл/мин.

Количественное определение проводили методом абсолютной калибровки. Калибровочный график был линеен в интервале концентраций 50,00-1000,00 нг/мл. Коэффициент корреляции составил 0,99965. Полученные результаты обработаны

статистически согласно "Statistica 7". Основные фармакокинетические параметры рассчитывали модельно-независимым методом статистических моментов. Относительная биодоступность была рассчитана по формуле: AUC (площадь под кривой «концентрация-время») (per os ЛФ × доза субстанции)/AUC(per os субстанция × доза ЛФ) × 100%.

На фиг. 3 представлены фармакокинетические кривые для амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, определяемого в плазме крови крыс после однократного перорального введения амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в виде водного раствора субстанции (МС) и фармацевтической композиции в дозе 100,00 мг/кг.

Амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана быстро всасывается в желудочно-кишечный тракт, поступает в системный кровоток и определяется в плазме крови крыс уже через 5 минут после введения как самой субстанции, так и фармацевтической композиции, содержащей амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана. Однако на стадии абсорбции отмечаются значительные различия в динамике изменения концентраций для фармацевтической композиции и субстанции, а также в их количественном содержании.

Фармацевтическая композиция отличается резким подъемом концентрации: уже через 5 минут после введения она составляет 103,41 нг/мл и достигает максимума через 15 минут - 185,10 нг/мл. В последующие интервалы времени концентрация амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана постепенно снижалась на протяжении 1,5 часа и в конечный период времени составила - 35,61 нг/мл. Значительные различия в кинетике амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана для субстанции и фармацевтической композиции наблюдались и на стадии его элиминации из плазмы крови крыс.

В случае фармацевтической композиции концентрация амида N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана в плазме крови крыс снижалась медленно и через 60 минут определялась в достаточно высоком количестве; при увеличении длительности исследования содержание амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана удалось определить через 90 минут после его введения.

На основании полученных экспериментальных данных рассчитаны основные фармакокинетические параметры амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана модельно-независимым методом, которые представлены в сводной таблице 2.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры субстанции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана (ГБ-115) и фармацевтической композиции, содержащей амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана (время достижения максимальной концентрации – Тмакс, среднее время удержания – MRT, общий клиренс - Cl_{po}, константа элиминации - $K_{эл}$, период полувыведения - $T_{1/2}$, кинетический объем распределения препарата - V_{zpo}, биодоступность - F)

Параметры	**Субстанция амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана**	**Фармацевтическая композиция**
AUC	4019,415	7731,801
Тмакс, мин	20	15
Смакс, нг/мл	113,022	185,098
Смакс/AUC, $мин^{-1}$	0,028	0,024
Cl_{po}, мл/мин	4,013	1,923
$K_{эл}$, $мин^{-1}$	0,0323	0,0155
$T_{1/2}$, мин	21,49	44,75
MRT, мин	39,87	68,32
V_{zpo}, мл	124,40	124,20
F, %		192,36%

Следует отметить, что концентрации амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана во все исследуемые интервалы времени были выше при введении фармацевтической композиции по сравнению с субстанцией, что может свидетельствовать о влиянии вспомогательных веществ на скорость и степень всасывания амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана.

Для сравнения длительности пребывания активного вещества в неизменном виде в организме испытуемых животных после введения субстанции и фармацевтической композиции необходимо сравнить следующие параметры: $K_{эл}$, $T_{1/2}$, MRT, Смакс/AUC.

Для фармацевтической композиции регистрируется второй максимум концентраций вещества (между 40 и 60 минутами после введения), что может быть связано с эффектом энтерогепатической рециркуляции. Для заявляемой композиции характерны более медленное снижение концентрации вещества в плазме крови крыс с $K_{эл}$ - 0,0155 $мин^{-1}$, длительный период полувыведения - 44,75 мин и значительное среднее время удержания амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в плазме крови крыс - MRT - 68,32 мин.

Невысокое значение клиренса для фармацевтической композиции также говорит о

более длительном удержании амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в организме животных после введения фармацевтической композиции в неизмененном виде. Для фармацевтической композиции, а также для субстанции характерны высокие значения гипотетического объема распределения - 124,20 и 124,40 соответственно.

Фармацевтическая композиция имеет высокую площадь под фармакокинетической кривой (табл. 2) и соответственно высокую величину относительной биодоступности, составляющую 192%.

ВЫВОД

Таким образом, заявленный технический результат изобретения достигается: предлагаемая фармацевтическая композиция в соответствии со своими физико-химическими, фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками способствует увеличению биодоступности пептидного препарата ГБ-115 и существенно повышает эффективность его использования по сравнению с исходной субстанцией.

Описание чертежей

Фиг. 1 А, Б. Влияние субстанции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана на число заходов (А) и время пребывания (Б) крыс в открытых рукавах в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». По оси абсцисс - время после введения изучаемых соединений, 1-15 мин, 2-45 мин. По оси ординат - число заходов в открытые рукава лабиринта (А), время пребывания в открытых рукавах лабиринта (Б). Столбики слева направо: контроль, ГБ-115 в дозах 0,3 и 0,7 мг/кг.

Статистический анализ - непараметрический критерий «Mann-Whitney-U-test». * - $P<0,05$, значимые различия с контрольной группой; # - $P<0,05$; ## - $P<0,01$, значимые различия между соответствующими группами через 15 (1) и 45 (2) мин после введения.

Фиг. 2. А, Б. Влияние фармацевтической композиции амида N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана на число заходов (А) и время пребывания (Б) крыс в открытых рукавах в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». По оси абсцисс - время после введения изучаемых соединений, 1-15 мин, 2-45 мин. По оси ординат - число заходов в открытые рукава лабиринта (А), время пребывания в открытых рукавах лабиринта (Б). Столбики слева направо контроль, ГБ-115 в дозах 0,3, 0,5 и 0,7 мг/кг.

Статистический анализ - непараметрический критерий «Mann-Whitney-U-test». * - $P<0,05$ - значимые различия с контрольной группой; # - $P<0,05$; ## - $P<0,01$ - значимые различия между соответствующими группами через 15 (1) и 45 (2) мин после введения.

Фиг. 3. Фармакокинетическая кривая амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, определяемого в плазме крови крыс после однократного перорального введения амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в виде водного раствора МС и фармацевтической композиции в дозе 100,00 мг/кг; ось абсцисс - время (t, мин), ось ординат - концентрация (с, нг/мл).

Формула изобретения

Фармацевтическая композиция, обладающая анксиолитическим действием, выполненная в твердой лекарственной форме, содержащая амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана в эффективном количестве и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, пригодные для использования в твердых лекарственных формах при следующем соотношении компонентов (мас.%):

Амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана	0,50-1,50
наполнитель	70,50-96,00
антифрикционное вещество	1,00-3,00

и по меньшей мере одно вещество из следующих групп вспомогательных веществ:

вещества с сорбционной способностью в количестве 1,00-10,00 мас.%, связывающие - 1,50-10,00 мас.%, поверхностно-активные вещества в количестве 0,50-1,00 мас.%, разрыхляющие - 3,00-5,00 мас.%,

в которой в качестве наполнителя содержится по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы: микрокристаллическая целлюлоза; лактоза, сахароза; мальтоза; фруктоза; сорбит; маннит; поливинилпирролидон; кальция карбонат, кальция фосфат,

в качестве антифрикционного вещества содержится по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы: стеариновая кислота и/или ее соли, коллоидный кремний,

в качестве веществ с сорбционной способностью может содержаться по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы: коллоидный кремний, алюмометасиликат магния,

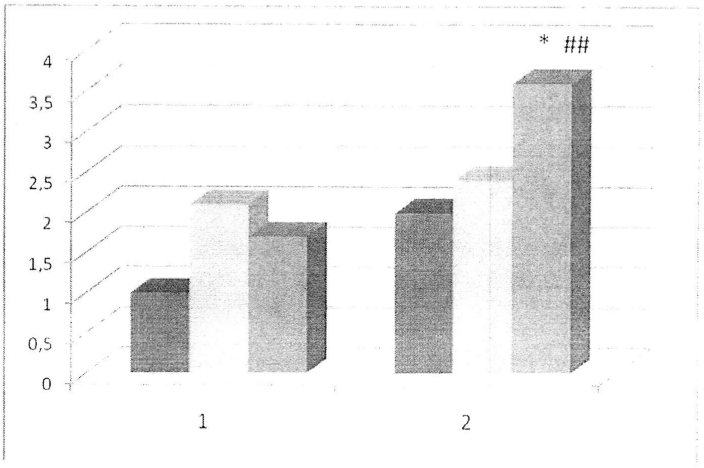
в качестве связывающих может содержаться по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы: крахмальный клейстер, растворы: метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, оксиэтилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы; поливинилового спирта, поливинилпирролидона, натрия альгината, гидроксипропилметилцеллюлозы,

в качестве поверхностно-активных может содержаться по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы: олеат натрия, лаурилсульфат натрия,

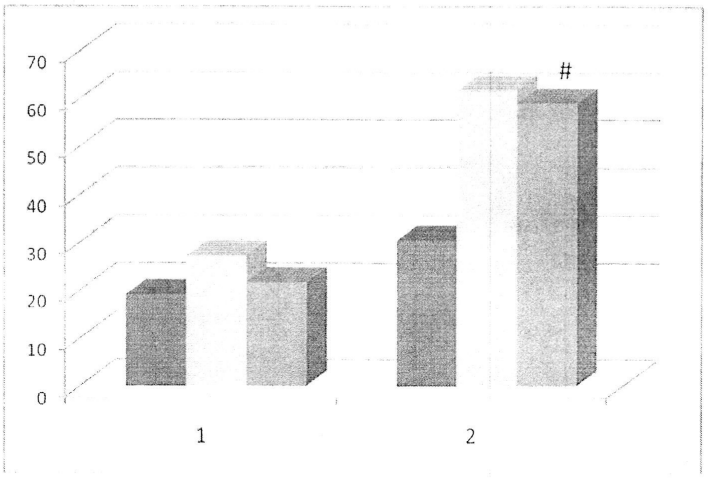
в качестве разрыхляющих может содержаться по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы: крахмал картофельный, кукурузный, пшеничный, прежелатизированный, карбоксиметилированный, пектин, поливинилпирролидон, кроскармеллоза натрия, натрия карбоксиметилцеллюлоза.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АМИДА N-(6-ФЕНИЛГЕКСАНОИЛ)ГЛИЦИЛ-L-ТРИПТОФАНА, ВЫПОЛНЕННАЯ В ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

А

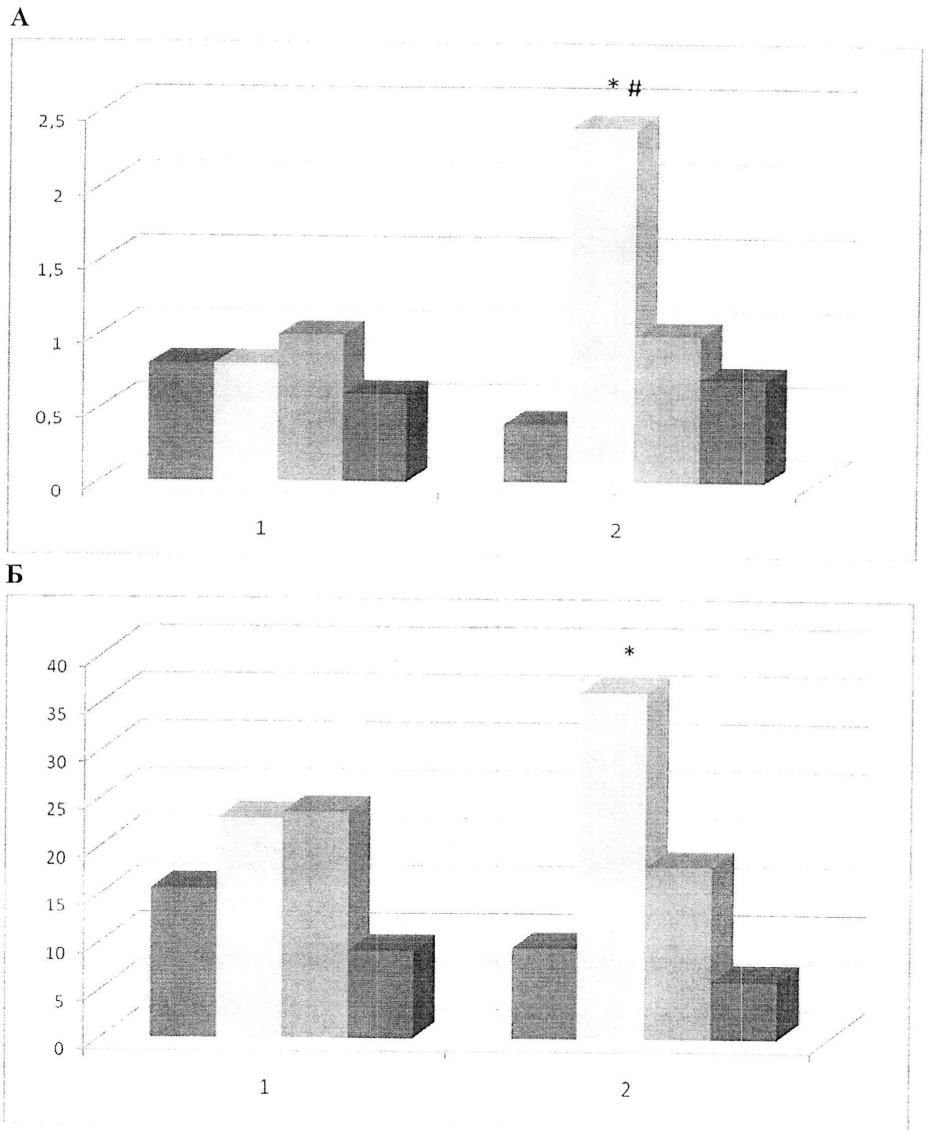


Б



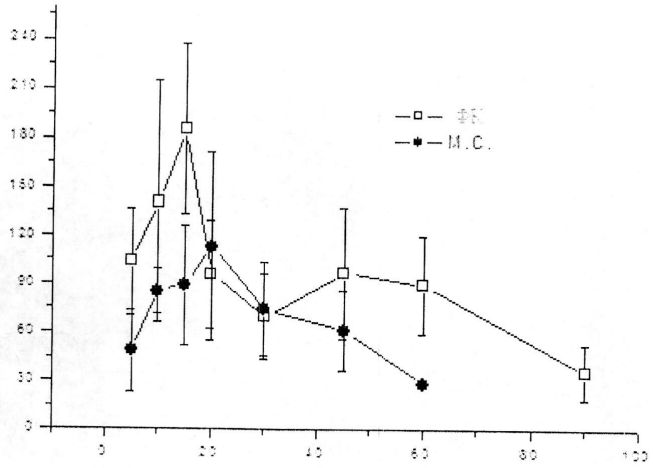
Фиг. 1. А - Б. Влияние субстанции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана на число заходов (**А**) и время пребывания (**Б**) крыс в открытых рукавах в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АМИДА N-(6-ФЕНИЛГЕКСАНОИЛ)ГЛИЦИЛ-L-ТРИПТОФАНА, ВЫПОЛНЕННАЯ В ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ



Фиг. 2. А - Б. Влияние фармацевтической композиции амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана на число заходов (**А**) и время пребывания (**Б**) крыс в открытых рукавах в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ АМИДА N-(6-ФЕНИЛГЕКСАНОИЛ)ГЛИЦИЛ-L-ТРИПТОФАНА, ВЫПОЛНЕННАЯ В ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ



Фиг. 3 - Фармакокинетическая кривая амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана, определяемого в плазме крови крыс после однократного перорального введения амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в виде водного раствора субстанции (МС) и фармацевтической композиции (ФК) в дозе 100,00 мг/кг; ось абсцисс – время, минуты (t, мин); ось ординат – концентрация, нг/мл (c, нг/мл)