



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **123448**(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 31/164** (2006.01)**A61K 31/352** (2006.01)**A61K 31/593** (2006.01)**A61P 13/12** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2018 09082</b>                                                             | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Сінгх Анкіт Ш'ям (IN),</b><br><b>Мішра Ведпракаш (IN),</b><br><b>Тонгра Неліма (IN)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>03.09.2018</b>                                                        | <b>(73)</b> Володілець (володільці):<br><b>ФРІМЛАЙН ПРАЙВІТ ЛІМІТЕД,</b><br>5th Floor-511, Iscon Elegance, Nr. Circle P,<br>Nr. Jain Temple, Prahlad Nagar Cross Road,<br>Ahmedabad, Gujarat, India - 380015 (IN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними<br>права інтелектуальної<br>власності: <b>08.04.2021</b>               | <b>(74)</b> Представник:<br><b>Вулих Марина Михайлівна, реєстр. №2</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>(31)</b> Номер попередньої<br>заявки відповідно до<br>Паризької конвенції: <b>201721031443</b>         | <b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги<br>експертизою:<br>WO 2011/048136 A1, 28.04.2011<br>EP 2 44 078 A1, 25.04.2012<br>L THORS ET AL, "Inhibition of fatty acid amide<br>hydrolase by kaempferol and related naturally<br>occurring flavonoids : Inhibition of FAAH by<br>flavonoids", BRITISH JOURNAL OF<br>PHARMACOLOGY, UK, (200809), vol. 155,<br>no. 2, doi:10.1038/bjp.2008.237, ISSN 0007-<br>1188, pages 244 - 252<br>P. MOLINA ET AL, "The effect of<br>cholecalciferol for lowering albuminuria in<br>chronic kidney disease: a prospective<br>controlled study", NEPHROLOGY DIALYSIS<br>TRANSPLANTATION., GB, (2014), vol. 29,<br>no. 1, doi:10.1093/ndt/gft360, ISSN 0931-<br>0509, pages 97 - 109 |
| <b>(32)</b> Дата подання<br>попередньої заявки<br>відповідно до<br>Паризької конвенції: <b>05.09.2017</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>(33)</b> Код держави-учасниці<br>Паризької конвенції,<br>до якої подано<br>попередню заявку: <b>IN</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>(41)</b> Публікація відомостей<br>про заявку: <b>11.03.2019, Бюл.№ 5</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей<br>про державну<br>реєстрацію: <b>07.04.2021, Бюл.№ 14</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ СПОВІЛЬНЕННЯ АБО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК****(57) Реферат:**

Ця заявка стосується фармацевтичної композиції/препарату для сповільнення або попередження прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН), викликаній запаленням та/або недостатньою експресією Клото. Зокрема, винахід стосується композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію пальмітоїлетаноламід (ПЕА), холекальциферолу та одного або більше природних компонентів. Винахід також включає різні варіанти складу композиції та способи їх отримання.

**UA 123448 C2**



## ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Цей винахід стосується фармацевтичної композиції/препарату для призупинення або попередження прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН), викликаній запаленням та/або недостатньою експресією Клото. Зокрема, винахід стосується фармацевтичної композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію пальмітоїлетаноламиду (ПЕА), холекальциферолу та одного або більше природних компонентів. Винахід також включає різні варіанти складу композиції та способи їх отримання.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Хвороби нирок спостерігаються протягом усього життя пацієнта, і при прогресуванні за певної періодичності в результаті іноді призводять до смертельної ниркової недостатності.

При нирковій недостатності спостерігається зменшення швидкості клубочкової фільтрації, і нирки не здатні підтримувати гомеостаз крові. Гомеостатичний баланс води, натрію, калію, кальцію та інших солей стає неможливим, а продукти азотного обміну не виводяться. Затримка води викликає набряк і, коли концентрація іонів водню зростає, розвивається ацидоз. Відбувається накопичення продуктів азотного обміну, і у крові та тканинах розвивається стан, що носить назву "уремія". Уремічні токсини можна визначити як розчинені речовини, що:

(i) зазвичай виводяться здоровими нирками;

(ii) поступово накопичуються при розвитку ниркової недостатності, внаслідок чого їхня концентрація збільшується, і вони

(iii) інгібують різні фізіологічні та біохімічні функції.

У цілому це створює комплекс клінічних симптомів, що є уремічним синдромом. Прикладами уремічних токсинів є, але не тільки, аміак, сечовина, креатинін, феноли, індоли та молекули середньої молекулярної маси. Зокрема, при уремії суттєво змінюється концентрація сироваткового креатиніну, азоту сечовини крові (АСК), сечової кислоти та гуанідинових сполук, таких як N-метилгуанідин та гуанідин-бурштинова кислота, що супроводжується виникненням супутніх порушень у кислотно-лужному балансі, затримці електролітів та води.

Крім того, є декілька відомих та невідомих речовин низької та середньої молекулярної маси, які були ідентифіковані як уремічні токсини, які також накопичуються. Крім того, внаслідок поганого очищення від продуктів метаболізму виникають компенсаторні та адаптивні процеси, які ускладнюють стан. У разі нехтування лікуванням ацидоз та уремія можуть спричинити кому і в результаті призвести до смерті.

Креатинін слугує важливим маркером функції нирок. Креатинін - це небілкова азотна сполука, що утворюється всередині м'язів і є відмінним показником функції нирок (швидкості клубочкової фільтрації), на який не впливають зовнішні чинники, такі як дієта. Коли хвороба нирок прогресує і показник ниркової функції падає нижче 50 % від нормального рівня, рівень креатиніну в сироватці крові починає зростати. На цьому етапі первинним підходом є поєднання дієтотерапії, за якої обмежується споживання білків та солей, та ад'ювантної фармакотерапії. Однак, коли функція нирок падає до рівня від 20 до 30 % або менше, виникає ниркова недостатність, за якої рівень креатиніну в сироватці крові не нормалізується дієтотерапією. При функції нирок від 5 до 10 % або менше необхідний гемодіаліз.

Ступінь прогресування хронічної ниркової недостатності в основному класифікується на стадії 1-5 відповідно до класифікації хронічної хвороби нирок (ХХН) (Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease 2012, The Japanese Journal of Nephrology 2012). Частота виникнення ХХН збільшується як у розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються. За оцінками ХХН вражає 17 % дорослого населення у всьому світі.

ХХН діагностується у звичайній клінічній практиці, базуючись на рівні білка у сечі та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ, мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), та оцінюється на основі оцінки ШКФ (розрахункової ШКФ), підрахованої з врахуванням концентрації креатиніну в крові, виходячи з віку та статі, використовуючи японське рівняння для оцінки ШКФ при звичайній діагностиці. ШКФ є індексом для вимірювання функції нирок (здатності нирок виводити побічні продукти організму в сечу), і це значення стає нижче зі зниженням функції нирок.

На першій стадії ХХН значення ШКФ знаходиться у нормальному діапазоні (ШКФ  $\geq$  90), хоча наявне ураження нирок.

На другій стадії наявне ушкодження нирок, причому значення ШКФ трохи нижче за норму (від 60 до 89). На цих стадіях функція нирок все ще зберігається практично без проявів будь-яких симптомів.

На третій стадії ХХН наявне ураження нирок із середнім значенням ШКФ (від 30 до 59). На цьому етапі величина залишкової функції нирок стає недостатньою, тим самим викликаючи збільшення кількості сечі і концентрації азоту сечовини крові та легку форму анемії. У результаті стає важко підтримувати гомеостаз рідини організму.

На четвертій стадії ХХН присутнє ураження нирок з величиною ШКФ від 15 до 29. На цьому етапі симптоми третьої стадії загострюються. Варто зазначити, що ХХН на стадіях 1-4 називається консервативною стадією ниркової недостатності, що є станом перед початком діалітичної терапії.

5 Нарешті, на п'ятій стадії ХХН розвивається кінцева стадія ниркової недостатності і стає необхідною діалітична терапія (ШКФ<15). На цьому етапі симптоми уремії стають очевидними, причому спостерігається прогресування аномалії рідини організму.

Роль запалення у прогресуванні ХХН є очевидною у гломерулопатіях, захворюваннях, у яких традиційно розпізнається запалення, а також у вроджених мальформаціях нирок та сечовивідних шляхів, станах, за яких механічна непрохідність традиційно вважалася основним механізмом. Також підкреслюється потенціал деяких цитокінів та хемокинів як біомаркерів прогресування ХХН, таких як трансформуючий фактор росту бета (ТФР-β), білок, який є хемотактичним для моноцитів І типу (MCP-1/CCL2) та інтерлейкін-8 (IL-8/CXCL8). Запалення є причиною прогресування ХХН, а ХХН характеризується прогресуючою втратою функції нирок, хронічним запаленням, окислювальним стресом, судинним ремоделюванням та інтерстиціальним рубцюванням клубочків та каналців.

Ген Клото кодує однопрохідний трансмембранний білок, і процес його експресії відбувається насамперед у нирках. Білок Клото складається з великого позаклітинного домену, трансмембранного домену та дуже короткого внутрішньоклітинного домену (10 амінокислот). Білок Клото існує у двох формах: мембранний Клото і секретований Клото. Мембранний Клото функціонує як рецептор гормону, який регулює екскрецію фосфату та синтез активного вітаміну D у нирках. Секретований Клото функціонує як гуморальний фактор з плейотропними ефектами, включаючи пригнічення сигналу фактора росту, пригнічення окислювального стресу та регулювання іонних каналів і білків-переносників.

У ХХН дефіцит Клото суттєво впливає на прогресування хвороби нирок та на позаниркові ускладнення. Рівні Клото можуть бути показником ранньої стадії захворювання та прогнозувати швидкість прогресування, наявність і тяжкість кальцифікації м'яких тканин при ХХН. Коригування дефіциту Клото може сповільнити прогресування та запобігти розвитку позаниркових ускладнень при ХХН. Було виявлено, що рівні Клото у сечі хворих на ХХН істотно знижувалися на дуже ранній стадії і стабільно знижувалися при прогресуванні ХХН (Hu MC et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 124–136; Akimoto T et al. The relationship between the soluble Klotho protein and the residual renal function among peritoneal dialysis patients (Clin Exp Nephrol 2012). Крім того, рівні Клото у плазмі, сечі та нирках паралельно знижувалися в моделі ХХН у гризунів. При досліджах на тваринах було виявлено зниження рівнів Клото у плазмі, сечі та нирках, а також зменшення рівня очищення креатиніну при ХХН (Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 124–136).

Аналогічно, екскреція Клото у сечі людини значно зменшується, і кількість Клото у сечі корелює з розрахунковою ШКФ (Akimoto T, Shiizaki K, Sugase T et al. The relationship between the soluble Klotho protein and the residual renal function among peritoneal dialysis patient [Clin Exp Nephrol 2012). Крім того, зменшений вміст розчинного Клото у плазмі корелює зі зменшенням розрахункової ШКФ як у хворих на ХХН (Shimamura Y, Hamada K, Inoue K et al. Serum levels of soluble secreted alpha-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis (Clin Exp Nephrol 2012), так і у хворих з термінальною стадією ниркової недостатності, що знаходяться на гемодіалізі (Komaba H, Koizumi M, Tanaka H et al. Effects of cinacalcet treatment on serum soluble Klotho levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism Nephrol Dial Transplant 2011).

Приклади основних захворювань, що викликають хронічну ниркову недостатність, включають діабетичну нефропатію, хронічний нефрит (хронічний гломерулонефрит), нефросклероз та ін.

Розвиток ниркової недостатності кінцевої стадії є причиною надзвичайно високого ризику смертності у разі відмови від проведення діалітичної терапії, яка замінює функцію нирок, або трансплантації нирки. Загалом рекомендованим критерієм для початку діалітичної терапії є концентрація креатиніну в крові, що складає 8 мг/дл або більше, або концентрація азоту сечовини у крові, що складає 100 мг/дл або більше.

Діалітична терапія - це терапевтичний спосіб штучного очищення крові шляхом діалізу, коли побічні продукти організму не можуть бути видалені через ниркову недостатність та уремію. Впровадження ниркового діалізу сприяло швидкому прогресу в клінічному лікуванні ниркової недостатності та поясненню уремії. Діаліз може слугувати позитивною терапією для хворих з кінцевою стадією ниркової недостатності. Фосфатні зв'язувачі, такі як ацетат кальцію, карбонат

кальцію або гідроксид алюмінію, як правило, призначаються пацієнтам з уремією, які отримують діаліз, щоб знизити підвищений рівень фосфатів. Однак загалом діаліз є дуже дорогим, незручним, часозатратним і іноді може викликати один або більше побічних ефектів. При успішній пересадці нирки пацієнт може жити більш нормальним життям з меншими

довготривалими витратами. Однак існують також великі витрати, пов'язані з операцією з трансплантації, періодом відновлення і постійною необхідністю у лікарських препаратах, що запобігають відторгненню трансплантата. Крім того, часто буває дефіцит придатних донорів. Відповідно існує потреба в альтернативних стратегіях та доступних варіантах.

Для сучасного суспільства ХХН є значною проблемою, пов'язаною зі здоров'ям, і в даний час вона не має методів лікування. Цілі існуючої терапії полягають у сповільненні прогресування хвороби, лікуванні основних причин та факторів, що викликають захворювання, лікуванні ускладнень захворювання і заміні втраченої функції нирок. Сучасний стандарт медичного догляду за хворими на ХХН спрямований на ренопротективні ефекти, такі як зменшення протеїнурії та зменшення швидкості зниження ШКФ, причому використовується

лікування модуляторами ангіотензину, зокрема інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та блокаторами рецепторів ангіотензину-II (БРА). Це антигіпертензивні агенти, які також мають ефект зниження альбумінурії та уповільнення погіршення функції нирок. Проте, незважаючи на лікування цими препаратами, багато хворих на ХХН продовжують страждати від втрати функції нирок із швидкістю, яка є значно більшою за нормальне зниження, пов'язане з віком. Протягом останнього десятиліття жодна нова терапія ХХН, що модифікує захворювання, не була схвалена УПМ. Відповідно, існує нагальна потреба у лікарських засобах або нутрицевтичних добавках для сповільнення або попередження прогресування ХХН, які б не мали жодних побічних ефектів при фармакотерапії і легко приймалися б внутрішньо протягом тривалого часу.

Пальмітоїлетаноламід (ПЕА) - це ендегенний амід жирної кислоти, що належить до сімейства N-ацилетаноламідів. Кілька досліджень показали, що ПЕА є важливим аналгетичним, протизапальним та нейропротективним медіатором, який діє на декілька молекулярних мішеней як центральної, так і сенсорної нервових систем, а також імунні клітини. Деякі клінічні дослідження продемонстрували, що ПЕА зменшує дисфункцію нирок та пошкодження, пов'язані з ішемією з реперфузією нирки миші, і зменшує інфільтрацію та активацію мастоцитів, що відбувається не тільки при запаленні, але і при запальній гіпералгезії та нейропатичній гіпералгезії. Отже, завдяки важливим фармакологічним властивостям та хорошему профілю безпеки ПЕА може представляти альтернативний підхід для затримки прогресування захворювання нирок, включаючи прогресування ХХН.

Вітамін D доступний у двох різних формах: ергокальциферол (вітамін D2) і холекальциферол (вітамін D3). Вони офіційно розглядаються як еквівалентні та взаємозамінні. Холекальциферол - це форма вітаміну D, яка в природній формі виробляється людським організмом після того, як шкіра піддається впливу прямих сонячних променів. Його також можна знайти у вітамінних добавках та харчових продуктах, таких як вітамінізоване молоко, жирна риба, олія печінки риби та яєчні жовтки. Однак організм не може використовувати холекальциферол, поки він не буде перетворений печінкою та нирками на активну форму вітаміну D. В природній формі холекальциферол зустрічається в організмі людини і загалом вважається переважною формою добавок вітаміну D. Aytac et al. повідомляють про сприятливий ефект високих доз холекальциферолу на серцево-судинні та ендотеліальні показники у дітей з ХХН, використовуючи виміри потік-опосередкованого розширення плечової артерії, артеріальної жорсткості, гомоцистеїну та фактора фон Віллебранда. Karakas et al. підтверджують, що вісім тижнів вживання холекальциферолу покращили відсоток потік-опосередкованого розширення плечової артерії при діалізі у хворих на ХХН. Wetmore et al. повідомляють, що терапія холекальциферолом у порівнянні з ергокальциферолом є більш ефективною при підвищенні рівня 25(OH)D у сироватці крові у хворих на ХХН, що не знаходяться на діалізі, при використанні однієї й тієї ж дози (50 000 МО щотижня).

Лікарські препарати на основі каннабіноїдів мають терапевтичний потенціал для лікування болю. Підвищення рівня ендоканнабіноїдів інгібіторами гідролази амідів жирних кислот (ГАЗК) є аналгетичним. ГАЗК - це мембранно-зв'язана серинова гідролаза, яка належить до сімейства гідролаз з характерним для амідаз мотивом. Фермент ГАЗК розщеплює аміди жирних кислот, такі як анандамід (N-арахідоноїлетаноламід), N-олеоїлетаноламід (N-OEA), ПЕА та олеамід. ГАЗК належить до великого та різноманітного класу ферментів, які називають сімейством з характерною для амідаз відмінною рисою (AS). Інгібітори ГАЗК є класом молекул, які інактивують ферменти ГАЗК шляхом запобігання гідролізу анандаміду, олеоїлетаноламіду та ПЕА, що тим самим збільшує ендегенні рівні. Відомими хімічно синтезованими інгібіторами

ГАЗК є BIA 10-2474, URB524, URB-597, URB694, URB937 і т. ін. Ці інгібітори описані у статті, опублікованій Colombano et al. під назвою "O-(Triazolyl) methyl carbamates as a novel and potent class of fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors" та у статті, опублікованій Otrubova et al. під назвою "The discovery and development of inhibitors of fatty acid amide hydrolase (FAAH)".

5 Рівень техніки, що має відношення до винаходу

У патенті US 5990170 розкрито спосіб синтезу ПЕА.

Патент US 5506224 стосується способу лікування захворювань, що супроводжуються дегрануляцією мастоцитів, яка є наслідком нейрогенної та/або імуногенної гіперстимуляції, що включає використання ефективної кількості низки сполук, включених у загальну формулу, до складу якої входить також ПЕА.

10 У патенті EP1082292 розкривається композиція, що містить анандамід та ПЕА для активації каннабіноїдних рецепторів подібних до CB1 та CB2 для лікування болю.

У публікації WO 2001/024645 розкривається харчова або терапевтична композиція для перорального введення, яка включає природний прекурсор, який метаболізується до сполуки, що має анандамідну дію і яка застосовується як лікарський засіб, у якому таким прекурсором є довголанцюгова поліненасичена жирна кислота (ДЛПНЖК) (наприклад, арахідонова кислота АК або докозагексаєнова кислота ДГК) або її похідна, що має дану загальну формулу. Відповідно до варіанта здійснення, описаного у цій заявці, композиція також включає інгібітор фермента, який інактивує анандамід (амідазу), який, як стверджується, включає ПЕА. Проте в цьому документі не наведені біологічні ефекти або подальші технічні результати такої гіпотетичної комбінації, що включає ПЕА.

20 Публікації WO 2002/080860 та WO 2005/046580 стосуються способу зменшення споживання їжі або зниження апетиту ссавця, причому зазначений спосіб включає пероральне введення сполуки алканоламіду жирної кислоти, її похідної, гомолога або аналога. ПЕА, як повідомляється, є однією з таких сполук алканоламіду жирної кислоти.

25 У публікації WO 2011/027373 A1 розкривається фармацевтична композиція, що містить ультрамікронізовану форму ПЕА, у якій більше 90 % маси ПЕА мають розмір частинок менше 6 мікрон (мкм).

30 У патенті NL2011448 розкривається фармацевтична композиція, що містить частинки ПЕА та/або фармацевтично прийнятні складні ефіри або їх солі і в якій частинки ПЕА, загалом, не містять фармацевтичних допоміжних речовин.

У публікації WO 2013/121449 розкривається застосування хімічно синтезованого інгібітора ГАЗК/ГАНЖК у поєднанні з оксазоліном ПЕА для комбінованого, окремого або послідовного введення.

35 Патент US8663701 стосується фармацевтичної композиції для застосування у сфері охорони здоров'я та ветеринарії, що містить терапевтично ефективну кількість ПЕА в ультрамікронізованій формі, де більше 90 % маси ПЕА мають розмір частинок менше 6 мікрон, разом з фармацевтично прийнятними наповнювачами.

40 Патент EP1844784 стосується фармацевтичної композиції, яка включає амідні моно- та дикарбонових кислот та гідроксистильбенів для лікування патологій, викликаних, спричинених та/або таких, що характеризуються ненормальною загальною реакцією імунної системи як у людини, так і у тварин. Більш конкретно, винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає одну або декілька похідних N-ацилетаноламіну, вибраних з N-пальмітоїлетаноламіну, N-(2-гідроксіетил)-лауроїл амідів, N, N'-біс(2-гідроксіетил) нонандіамідів, N, N'-біс(2-гідроксіетил)-2-додецендіамідів, N, N'-біс (2-гідроксіетил) лауроїл амідів та один або більше гідроксистильбенів, вибраних з резвератролу та глікозидів резвератролу.

45 У публікації WO 2016/146453 розкривається фармацевтична композиція, яка включає комбінацію ПЕА та вітаміну В. Цей винахід також стосується такої композиції для використання у якості нутрицевтичного засобу або в якості лікарського засобу, для застосування у якості анагетичного фармацевтичного препарату та, зокрема, для застосування як анагетичного фармацевтичного препарату для полегшення невропатичного болю та спосіб одержання такої композиції.

EP2944309 і WO2016/185468 розкривають фармацевтичну композицію, яка включає комбінацію ПЕА та опіюду для лікування болю.

55 У публікації WO 2016/063217 розкривається комбінація ПЕА та спіруліни для лікування запальних станів.

У публікації WO 2016/183134 розкриваються композиції, що містять ПЕА і протизапальний або протибільовий компонент.

60 У публікації WO 2016/193905 розкривається фармацевтична композиція, що включає комбінацію ПЕА і лікопену та/або їх фармацевтично прийнятні солі та/або похідні.

Є кілька патентних заявок (WO 2012/015704, WO 2013/028570, WO 2014/017936, WO 2015/07613, WO 2015/07615, WO 2015/012708, WO 2015/016728, WO 2015/157313), які розкривають різні хімічно синтезовані типи інгібіторів ГАЖК, які підвищують рівень ПЕА. Проте ці хімічно синтезовані інгібітори ГАЖК можуть мати побічні ефекти після введення в організм людини або тварини. У кількох дослідженнях виявлені серйозні побічні ефекти (включаючи смерть) хімічно синтезованих інгібіторів ГАЖК. Деякі з них включають: Eddleston Michael et al; "Implications of the BIA-102474-101 study for review of first-into-human clinical trials", Br J Clin Pharmacol (2016) 81 582-586; Mallet et.al.; "FAAH inhibitors in the limelight, but regrettably", International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 54 - № 7/2016 (498-501); Kaur et al. "What failed BIA 10-2474 Phase I clinical trial? Global speculations and recommendations for future Phase I trials", J Pharmacol Pharmacotherapy.2016 Jul-Sep; 7 (3): 120-126.

Кілька клінічних досліджень підтверджують значимість запалення у патофізіології ХХН, але механізми, через які запалення призводить до погіршення функції нирок, не були повністю пояснені. Дефект експресії Клото у мишей призводить до синдрому, що нагадує старіння, тоді як надмірна експресія Клото у мишей продовжує тривалість життя. РНК ренального Клото помітно знижується у хворих на ХХН з причинами хвороби, що включають обструктивну нефропатію, відторгнені трансплантовані нирки, діабетичну нефропатію, хронічний гломерулонефрит та невідомі причини. Проте дані про рівні Клото у плазмі у людини з ХХН є обмеженими. Таким чином, запалення та недостатня експресія гена Клото слугують значними факторами для подальшого посилення деградації нирок та погіршення стану ХХН у пацієнтів.

Зі зростанням поширеності ожиріння, гіпертензії та діабету 2-го типу також спостерігається збільшення поширеності ХХН. Ускладнення ХХН включають прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності та потреби в дорогому діалізі або трансплантації нирок, захворювання кісток і передчасне захворювання на серцево-судинні захворювання (ССЗ) та смертність. Стратегії боротьби з ХХН, таким чином, є найважливішим пріоритетом не лише з клінічної точки зору, а й з точки зору суспільного здоров'я.

В даний час є документи, що розкривають використання ПЕА у комбінації з хімічно синтезованими інгібіторами ГАЖК, причому через синтетичні інгредієнти можуть виникати побічні ефекти. Отже, існує потреба в розробці композицій, які використовують натуральні компоненти, включаючи природні інгібітори ГАЖК. Крім того, існує також необхідність у забезпеченні високоефективного полегшуючого засобу для сповільнення або попередження прогресування ХХН, викликаного запаленням та/або недостатньою експресією Клото, шляхом використання ПЕА та його комбінації з іншими активними компонентами, без будь-яких побічних ефектів у людей або тварин у супроводі з хорошою переносимістю при ефективній дозі та хорошим профілем безпеки. Отже, існує потреба у комбінаціях ПЕА, які є високо ефективними для сповільнення або попередження прогресування ХХН, викликаного запаленням та/або недостатньою експресією Клото, разом із прийнятим профілем безпеки та без жодних несприятливих ефектів.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Ця заявка забезпечує створення фармацевтичної композиції/препарату для лікування хворих на всіх стадіях ХХН. Винахід має корисні перспективи, особливо для тих пацієнтів, у яких діагностовано підвищений рівень креатиніну, азоту сечовини крові (АСК) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові і які мають нижчу швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у сечі, що зустрічається у пацієнтів на діалізі.

Фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом особливо корисна для запобігання або відстрочення необхідності діалізу для пацієнтів з хворобами нирок та зменшення частоти та/або тривалості діалізу.

Ця заявка забезпечує створення фармацевтичної композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію палімітоїлетаноламиду (ПЕА), природного(их) інгібітора(ів) ГАЖК та холекальциферолу.

В ілюстративному варіанті цей винахід забезпечує створення фармацевтичної композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію ПЕА, принаймні одного природного інгібітора ГАЖК та холекальциферолу.

У кращому варіанті цей винахід забезпечує створення фармацевтичної композиції/препарату для сповільнення або попередження прогресування ХХН, де зазначена композиція/препарат включає синергетичну комбінацію ПЕА, принаймні одного природного інгібітора ГАЖК, холекальциферолу та фармацевтично прийнятної допоміжної речовини.

У ще одному кращому варіанті фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом додатково включає природні антиоксиданти, вітаміни, коферменти або їхню комбінацію.

У ще одному кращому варіанті цієї заявки описаний спосіб одержання композиції/препарату. Цей спосіб включає: (а) окреме зважування компонентів та просіювання через відповідне сито; (b) змішування попередньо зважених компонентів; (с) тістоподібної маси шляхом додавання зв'язуючого розчину до змішаних компонентів та просіювання для одержання гранул; (d) просушування гранул до тих пір, поки рівень сухості (LOD) не зменшиться до 1,3-1,7 мас. %, для одержання напівсухих гранул та (е) просіювання напівсухих гранул через відповідне сито для одержання композиції/препарату. Спосіб додатково включає додавання змащувальних речовин або ковзних речовин до напівсухих гранул та спресовування гранул у таблетку.

У кращому варіанті заявка розкриває спосіб одержання композиції/препарату згідно з цим винаходом. Спосіб включає окреме просіювання попередньо зваженого ПЕА, природного(их) інгібітора(ів) ГАЖК, необов'язково - доданого природного(их) антиоксиданта(-в), розріджувача(ів) і дезінтегруючого(их) агента(ів) через сито, змішування вмісту для отримання суміші, приготування зв'язуючого розчину, що містить холекальциферол, додавання зв'язуючого розчину до суміші, отриманої раніше, одержання гранул, просушування отриманих гранул для одержання напівсухих гранул і просіювання напівсухих гранул через сито, просіювання попередньо зважених змащувальної(их) речовини(ин) або ковзної(их) речовини(ин) окремо через сито і змішування з просіяними напівсухими гранулами для одержання суміші композиції/препарату. Далі суміш спресовується у таблетку.

#### КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фіг. 1: Порівняльне дослідження аналізу сироватки крові на відсоткове зниження вмісту креатиніну та ефекту від введення тестової композиції/препарату на хронічну ниркову недостатність, викликану нефректомією 5/6 ниркової тканини, у щурів.

Фіг. 2: Порівняльне дослідження аналізу сироватки крові на відсоткове зниження вмісту азоту сечовини крові (АСК) та ефекту від введення тестової композиції/препарату на хронічну ниркову недостатність, викликану нефректомією 5/6 ниркової тканини, у щурів.

Фіг. 3: Порівняльне дослідження аналізу сироватки крові на відсоткове зниження вмісту інтерлейкіну-6 та ефекту від введення тестової композиції/препарату на хронічну ниркову недостатність, викликану нефректомією 5/6 ниркової тканини, у щурів.

Фіг. 4: Порівняльне дослідження аналізу сечі на відсоткове зростання швидкості клубочкової фільтрації та ефекту від введення тестової композиції/препарату на хронічну ниркову недостатність, викликану нефректомією 5/6 ниркової тканини, у щурів.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Оскільки винахід був описаний та проілюстрований з посиланням на певні конкретні варіанти його здійснення, фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що різні пристосування, зміни, модифікації, заміни, вилучення або додавання процедур і протоколів можуть бути здійснені без відхилення від суті і обсягу винаходу. Наприклад, ефективні дози, відмінні від конкретних доз, як викладено вище, можуть бути застосовані внаслідок різного реагування ссавця, якого лікували від будь-яких вказаних симптомів описаними вище сполуками винаходу. Певні спостережувані фармакологічні реакції можуть відрізнятися відповідно до і залежно від конкретних активних сполук, обраних разом з фармацевтичними речовинами-носіями. Крім того, реакції можуть відрізнятися залежно від типу препарату та способу введення, і такі очікувані коливання або відмінності в результатах розглянуті відповідно до об'єктів і практичних застосувань цього винаходу. Отже, розуміється, що винахід визначається обсягом формули, що вказана нижче, і що ця формула повинна тлумачитися настільки широко, наскільки це є прийнятним.

Цей винахід стосується фармацевтичної композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію ПЕА, холекальциферолу та одного або більше природних компонентів для сповільнення або попередження прогресування хронічної ниркової хвороби (ХХН). У зв'язку з цим винахідники провели масштабне дослідження разом з доклінічними дослідженнями і встановили, що комбінація ПЕА, холекальциферолу та одного або декількох природних компонентів забезпечує синергетичний ефект для сповільнення або попередження прогресування ХХН, викликаного запаленням та/або недостатньою експресією Клото.

Метою цього винаходу є створення фармацевтичної композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію ПЕА з принаймні одним природним інгібітором ГАЖК і холекальциферолом.

В одному з варіантів здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом може необов'язково включати природний(-і) антиоксидант(-и).

Композиція/препарат ПЕА згідно з цим винаходом здатна забезпечувати створення безпечної фармацевтичної композиції/препарату ПЕА з одним або декількома природними компонентами, що демонструють підсилені та/або синергетичні ефекти порівняно з лише ПЕА

при лікуванні або попередженні прогресування ХХН, викликаной запаленням та/або недостатньою експресією Клото.

Ще одним об'єктом цього винаходу є створення фармацевтичної композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію ПЕА з принаймні одним природним інгібітором ГАЖК та холекальциферолом, задля уникнення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням синтетичного інгібітора ГАЖК.

У кращому варіанті здійснення співвідношення ПЕА:природні інгібітори ГАЖК:холекальциферол знаходиться в діапазоні 33-92:0,99-62:0,08-7,41. У ще кращому варіанті співвідношення ПЕА:природні інгібітори ГАЖК:холекальциферол становить 54:18:0,15.

Іншим об'єктом цього винаходу є створення синергетичної комбінації ПЕА з принаймні одним природним інгібітором ГАЖК, холекальциферолом та, необов'язково, природними антиоксидантами.

Фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом містить природні компоненти, включаючи природний інгібітор ГАЖК, що не тільки запобігає деградації ПЕА від ферменту ГАЖК в організмі, але також має синергетичний ефект з ПЕА та холекальциферолом або разом з іншими необов'язковими інгредієнтами, такими як антиоксидант, при запобіганні прогресуванню ХХН, викликаной запаленням та/або недостатньою експресією Клото.

З доступного попереднього рівня техніки відомо, що ПЕА та холекальциферол відіграють однаково важливу роль в клінічному супроводженні ХХН. У людей і тварин з ХХН системна експресія Клото знижена, що призводить до дефіциту Клото, що може спричинити зниження ШКФ. Таким чином, плазма, якій властивий дефіцит Клото, корелює зі зниженням розрахункової ШКФ як у пацієнтів з ХХН, так і у хворих з смертельною стадією ниркової недостатності, що знаходяться на гемодіалізі.

Фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом сприяє підвищенню показника ШКФ в сечі за рахунок збільшення швидкості фільтрації. Отже, поліпшення ШКФ призводить до корекції дефіциту Клото. Це може допомогти у затримці прогресування та запобіганні розвитку додаткових позаниркових ускладнень при ХХН.

Фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом також допомагає покращити функцію нирок за рахунок зниження рівня креатиніну, рівня АСК та рівня ІЛ-6 у сироватці крові.

Фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає ПЕА в мікронізованій або немікронізованій формі. Кількість ПЕА у фармацевтичній композиції/препараті цього винаходу становить від 30 до 70 % маси композиції/препарату. В одному з варіантів здійснення кількість ПЕА становить від 35 до 70 % маси. В іншому варіанті здійснення кількість ПЕА коливається від 40 до 70 % маси. У ще одному варіанті здійснення кількість ПЕА коливається від 45 до 70 % маси. У ще одному з варіантів здійснення кількість ПЕА коливається від 50 до 70 % маси. У ще одному варіанті здійснення кількість ПЕА коливається від 55 до 70 % маси. У ще одному варіанті здійснення кількість ПЕА коливається від 60 до 70 % маси. А ще в одному з варіантів здійснення кількість ПЕА коливається від 65 до 70 % маси.

У кращому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає ПЕА в мікронізованій або немікронізованій формі, де кількість ПЕА у фармацевтичній композиції/препараті коливається від 150 мг до 2400 мг на одиницю дози.

Фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає принаймні один природний інгібітор ГАЖК, вибраний з кверцетину, мірицетину, ізорамнетину, кемпферолу, прістімерину, біоханіну А, геністеїну, даїдзеїну і т. ін. Кількість природного інгібітора ГАЖК у фармацевтичній композиції/препараті цього винаходу становить від 0,5 до 60 % маси композиції/препарату. У одному з варіантів здійснення кількість природного інгібітора ГАЖК коливається від приблизно 1 до 60 % маси. У ще одному варіанті здійснення кількість природного інгібітора ГАЖК коливається від приблизно 5 до 60 % маси. В іншому варіанті здійснення кількість природного інгібітора ГАЖК коливається від приблизно 10 до 60 % маси. У одному з варіантів здійснення кількість природного інгібітора ГАЖК коливається від приблизно 20 до 60 % маси. У ще одному варіанті здійснення кількість природного інгібітора ГАЖК коливається від приблизно 30 до 60 % маси. У ще одному з варіантів здійснення кількість природного інгібітора ГАЖК коливається від приблизно 40 до 60 % маси. А у ще одному варіанті здійснення кількість природного інгібітора ГАЖК коливається від приблизно 50 до 60 % маси.

У кращому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з винаходом включає принаймні один природний інгібітор ГАЖК, вибраний з кверцетину, мірицетину, ізорамнетину, кемпферолу, прістімерину, біоханіну А, геністеїну, даїдзеїну або подібних, де кількість природного інгібітора ГАЖК у фармацевтичній композиції/препараті коливається від 2 до 3000 мг на одиницю дози.

Фармацевтична композиція/препарат згідно з винаходом включає холекальциферол. Кількість холекальциферолу в фармацевтичній композиції/препараті цього винаходу становить від 0,05 до 10 % маси композиції/препарату.

У кращому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з винаходом включає холекальциферол, де кількість холекальциферолу в фармацевтичній композиції/препараті коливається від 100 до 60 000 МО на одиницю дози (коефіцієнт перерахунку:  $1 \text{ МО} \cong 0,002 \text{ мг}$ )

Фармацевтична композиція/препарат згідно з винаходом необов'язково включає принаймні один природний антиоксидант. Вказані природні антиоксиданти вибираються з резвератролу, вітаміну Е, глутатіону, селену і т. ін. Кількість природного антиоксиданта у фармацевтичній композиції/препараті цього винаходу становить від 0,04 % до 50 % маси композиції/препарату.

У кращому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом містить принаймні один природний антиоксидант, вибраний з резвератролу, вітаміну Е, глутатіону, селену або подібних, де кількість природного антиоксиданта у фармацевтичній композиції/препараті коливається від 0,2 до 500 мг на одиницю дози.

У ще одному варіанті втілення фармацевтична композиція/препарат цього винаходу включає синергетичну комбінацію ПЕА, кверцетину та холекальциферолу.

У ще одному варіанті втілення фармацевтична композиція/препарат цього винаходу включає синергетичну комбінацію ПЕА, кверцетину, холекальциферолу та резвератролу.

Композиція/препарат згідно з цим винаходом необов'язково включає вітаміни, коферменти або їхню комбінацію. Фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом також містить вітаміни, вибрані з метилкобаламіну, ціанокобаламіну, бенфотіаміну або подібних. Кількість вітамінів у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом коливається від 0,01 до 10 % маси композиції. Кількість вітамінів у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом коливається від 0,1 до 200 мг на одиницю дози.

Фармацевтична композиція/препарат цього винаходу також включає коферменти, вибрані з убідекаренону, тіамініпрофосфату, флавінового аденін динуклеотиду або подібних.

Кількість коферментів у фармацевтичній композиції/препараті цього винаходу становить від 5 до 10 % маси композиції/препарату. Кількість коферментів у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом коливається від 50 до 200 мг на одиницю дози.

Фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом може бути виготовлена у формі таблеток, капсул, гранул, порошку, пакетиків, суспензії, розчину, композиції з модифікованим вивільненням, препаратів зовнішнього застосування тощо. Препарати згідно з винаходом включають прийнятні допоміжні речовини такі як розріджувачі, дезінтегруючі агенти, зв'язуючі речовини, солюбілізуючі агенти, змашувальні та ковзні речовини, розчинники тощо.

У кращому варіанті здійснення винаходу фармацевтична композиція/препарат виготовляється для перорального введення. Зокрема, тверді фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути у формі, але не тільки, таблеток, капсул, пігулок, твердих капсул, заповнених рідинами або твердими речовинами, м'яких капсул, порошоків або гранул, пакетиків тощо. Композиції можуть також містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. Рекомендовані допоміжні речовини вибирають з розріджувачів, дезінтегруючих агентів, зв'язуючих речовин, солюбілізуючого агента, змашувальних та ковзних речовин тощо або їхніх комбінацій.

Розріджувачі вибираються з мікрокристалічної целюлози, лактози (зневодненої/моногідрату/для сухих спреїв), крохмалю, порошку целюлози, силіфікованої мікрокристалічної целюлози, альгілату амонію, карбонату кальцію, лактату кальцію, двоосновного фосфату кальцію (зневодненого/двоосновного дигідрату/триосновного), силікату кальцію, сульфату кальцію, ацетату целюлози, пресованого цукру, кондитерського цукру, кукурудзяного крохмалю, попередньо клейстеризованого крохмалю, декстратів, декстрину, декстрази, еритриту, етилцелюлози, фруктози, фумарової кислоти, гліцерилу пальмітостеарату, ізомальту, каоліну, лактитолу, карбонату магнію, оксиду магнію, мальтодекстрину, мальтози, манітолу, середньоланцюгових тригліцеридів, полідекстрази, поліметакрилатів, симетикону, альгілату натрію, хлориду натрію, сорбітолу, стерилізованого кукурудзяного крохмалю, сахарози, цукрової крупки, сульфобутилового ефіру  $\beta$ -циклодекстрину, тальку, трагакантової камеді, трегалози, ксиліту або подібних. Кількість розріджувача у фармацевтичній композиції цього винаходу коливається від 1 до 30 % маси композиції.

Дезінтегруючий агент вибирається з кроскармелози натрію, кросповідону, карбоксиметилцелюлози (натрію/кальцію), натрію крохмальгліколяту, альгінової кислоти, альгілату кальцію, целюлози порошкоподібної, хітозану, діоксиду кремнію колоїдного, кукурудзяного крохмалю, докузату натрію, гліцину, гуарової камеді, низькозаміщеної

гідроксипропілцелюлози, алюмосилікату магнію, метилцелюлози, мікрокристалічної целюлози, полакриліну калію, повідону, альгілату натрію, попередньо клейстеризованого крохмалю або подібних. Кількість дезінтегруючого агента в фармацевтичній композиції цього винаходу коливається у межах від 1 до 7 % маси композиції.

Зв'язуюча речовина вибирається з гіпромелози, крохмалю, аравійської камеді, агару, альгінової кислоти, карбонату кальцію, лактату кальцію, карбомерів, карбоксиметилцелюлози натрію, каррагінану, ацетатфталату целюлози, препаратів ріжкового дерева, хітозану, коповідону, кукурудзяного крохмалю, попередньо клейстеризованого крохмалю, олії бавовняної, декстратів, декстрину, декстрази, етилцелюлози, желатину, гліцерилбегенату, гуарової камеді, олії рослинної гідрогенізованої I типу, гідроксietилцелюлози, гідроксietилметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, інулїну, лактози, рідкої глюкози, низькозаміщеної гіпромелози, алюмосилікату магнію, мальтодекстрину, мальтози, метилцелюлози, мікрокристалічної целюлози, пектину, полксамеру, полікарбофілу, полідекстрази, поліетиленоксиду, поліметакрилатів, повідону, альгілату натрію, стеаринової кислоти, сахарози, олії соняшникової, трикапріліну, вітаміну Е поліетиленгліколю сукцинату, зеїну або подібних. Кількість зв'язуючої речовини у фармацевтичній композиції цього винаходу становить від 0,4 до 3 % маси композиції.

Солюбілізуєчий агент вибирається з полісорбату 80, лаурилсульфату натрію, воску аніоноактивного емульгуючого, воску неіонного емульгуючого, гліцерилу моноолеату, фосфоліпідів, алкілових ефірів поліоксиетилєну, поліоксиетилєнових похідних рицинової олії, складних поліоксиетилєнових ефірів сорбіту і жирної кислоти, поліоксиетилєн стеаратів, поліоксигліцеридів, складних ефірів сорбітану, триетилцитрату, вітаміну Е поліетиленгліколю сукцинату, мікрокристалічної целюлози, карбоксиметилцелюлози натрію, діетаноламіну, етиленгліколю пальмітостеарату, моностеарату гліцерину, гіпромелози, гіпромелози ацетату сукцинату, лецитину, алкілових ефірів поліетилену, оксиду алюмінію, полі(метилвінілового ефіру/ малеїнового ангідриду), карбонату кальцію, кроповідону, циклодекстринів, фруктози, гідроксипропіл-бетадексу, олеїлового спирту, повідону, хлориду бензалконію, хлориду бензетонію, бензілового спирту, бензилбензоату, цетилпіридинію хлориду, інулїну, меглюміну, полксамеру, піролідону, бікарбонату натрію, крохмалю, стеаринової кислоти, сульфобутилового ефіру β-циклодекстрину, трикапріліну, триолеїну, докзату натрію, гліцину, спирту, самоемульгуючого гліцерилмоноолеату, катіонного бензетонію хлориду, цетриміду, ксантанової камеді, лауринової кислоти, міристилового спирту, бутилпарабену, етилпарабену, метилпарабену, пропілпарабену, сорбінової кислоти або подібних. Кількість солюбілізуєчого агента в фармацевтичній композиції цього винаходу становить від 0,5 до 3 % маси композиції.

Змашувальна речовина вибирається з стеарату магнію, стеарату цинку, стеарату кальцію, моностеарату гліцерину, гліцерилбегенату, гліцерилпальмітостеарату, гідрогенізованої рицинової олії, олії рослинної гідрогенізованої I типу, легкої мінеральної олії, лаурилсульфату магнію, середньоланцюгових тригліцеридів, мінеральної олії, міристинової кислоти, пальмітинової кислоти, полксамерів, поліетиленгліколю, бензоату натрію, хлориду натрію, лаурилсульфату натрію, стеарилфумарату натрію, стеаринової кислоти, тальку, бензоату калію і подібних. Кількість змашувальної речовини в фармацевтичній композиції цього винаходу становить від 0,4 до 3 % маси композиції.

Ковзна речовина вибирається з діоксиду кремнію колоїдного, тальку, трикальційфосфату, целюлози порошкоподібної, гідрофобного колоїдного кремнезему, оксиду магнію, силікату магнію, трисилікату магнію, кремнію діоксиду або подібних. Кількість ковзної речовини у фармацевтичній композиції цього винаходу становить від 0,5 до 5 % маси композиції.

Розчинник вибирається з води, спирту, ізопропілового спирту, пропіленгліколю, мигдальної олії, бензілового спирту, бензилбензоату, бутилєнєліколю, діоксиду вуглецю, рицинової олії, кукурудзяної (маїсової) олії, олії бавовняної, дибутилфталату, диетилфталату, диметилового ефіру, альбуміну, диметилфталату, диметилсульфоксиду, диметилацетаміду, етилацетату, етиллактату, етилолеату, гліцерину, глікофурулу, ізопропілміристату, ізопропілпальмітату, легкої мінеральної олії, середньоланцюгових тригліцеридів, метил-лактату, мінеральної олії, моноетаноламіну, октилдодеканола, оливкової олії, арахісової олії, поліетиленгліколю, поліоксиду 35 рицинової олії, пропіленкарбонату, піролідону, сафлорової олії, кунжутної олії, соєвої олії, соняшникової олії, триацетину, трикапріліну, триетаноламіну, триетилцитрату, триолеїну, водозмішувальних розчинників або подібних. Кількість розчинника у фармацевтичній композиції цього винаходу використовується у достатньому об'ємі.

Розробка фармацевтичних композицій або препаратів, в яких один або декілька компонентів одержують із природних джерел, таких як природний інгібітор ГАЖК/природний антиоксидант, створюють труднощі для розробника композиції. Такі труднощі включають забезпечення

відповідного розміру лікарської форми, яка б містила ефективну кількість активних компонентів. Труднощі також включають забезпечення стабільних композицій при одночасному збереженні бажаних фармакокінетичних властивостей. Як відомо, синтетичні інгібітори ГАЖК не затверджені для терапевтичного застосування в жодній країні будь-яким органом контролю за лікарськими засобами. Цей винахід забезпечує створення стабільних і терапевтично ефективних композицій та препаратів, що містять ПЕА, один або більше природних інгібіторів ГАЖК і холекальциферол.

Деякі приклади композицій згідно з цим винаходом описані нижче:

Композиція/Препарат 1:

| № з/п | Компонент                      | Кількість (мас. %) |
|-------|--------------------------------|--------------------|
| 1.    | ПЕА                            | 30-70              |
| 2.    | Природний(і) інгібітор(и) ГАЖК | 0,5-60             |
| 3.    | Холекальциферол                | 0,05-10            |

Композиція/Препарат 2:

| № з/п | Компонент                      | Кількість (мас. %) |
|-------|--------------------------------|--------------------|
| 1.    | ПЕА                            | 30-70              |
| 2.    | Природний(і) інгібітор(и) ГАЖК | 0,5-60             |
| 3.    | Холекальциферол                | 0,05-10            |
| 4.    | Природний антиоксидант         | 0,04-50            |

Композиція/Препарат 3:

| № з/п | Компонент                      | Кількість (мас. %) |
|-------|--------------------------------|--------------------|
| 1.    | ПЕА                            | 30-70              |
| 2.    | Природний(і) інгібітор(и) ГАЖК | 0,5-60             |
| 3.    | Холекальциферол                | 0,05-10            |
| 4.    | Природний антиоксидант         | 0,04-50            |
| 5.    | Вітамін                        | 0,01-10            |

Композиція/Препарат 4:

| № з/п | Компонент                      | Кількість (мас. %) |
|-------|--------------------------------|--------------------|
| 1.    | ПЕА                            | 30-70              |
| 2.    | Природний(і) інгібітор(и) ГАЖК | 0,5-60             |
| 3.    | Холекальциферол                | 0,05-10            |
| 4.    | Природний антиоксидант         | 0,04-50            |
| 5.    | Кофермент                      | 5-10               |

Композиція/Препарат 5:

| № з/п | Компонент                        | Кількість (мас. %) |
|-------|----------------------------------|--------------------|
| 1.    | ПЕА                              | 30-70              |
| 2.    | Природний(-і) інгібітор(-и) ГАЖК | 0,560              |
| 3.    | Холекальциферол                  | 0,05–10            |
| 4.    | Природний антиоксидант           | 0,04–50            |
| 5.    | Вітамін                          | 0,01–10            |
| 6.    | Кофермент                        | 5–10               |

Основний спосіб отримання фармацевтичної композиції згідно з винаходом:

1. Точно зважити всі речовини в окремих контейнерах.

2. Просіяти попередньо зважені активні компоненти (ПЕА, природний(і) інгібітори) ГАЖК або природний(і) антиоксидант(и), розріджувач(і) і дезінтегруючий(і) агент(и)) кожний окремо через сито № 40.

3. Змішати компоненти, вказані у кроці 2, у швидкісному змішувачі-грануляторі (ШГЗ) з низькошвидкісною лопатевою мішалкою.

4. Приготувати зв'язуючий розчин: в окремий контейнер налити очищену воду і розчинити в ній зв'язуючий і солюбілізує агент, щоб одержати прозорий жовтуватий розчин, і холекальциферол, щоб отримати мутний розчин.

5. У ШГЗ до суміші з кроку 3 додати при низькій швидкості зв'язуючий розчин.

6. Помістити отриману гранульовану вологу масу у контейнер і здійснити її просушування у сушарці з псевдозрідженим шаром шляхом повітряного просушування впродовж 30 хвилин. Потім просіяти напівсухі гранули через сито № 12. Здійснити зменшення розміру гранул, що залишилися на ситі № 12, використовуючи мультимлин з екраном, розмір отворів якого становить 8 мм.

7. Помістити отриману напівсуху масу у контейнер і здійснити її просушування у сушарці з псевдозрідженим шаром при  $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , поки рівень сухості (РС) суміші не зменшиться до 1,3–1,7 мас. %.

8. Просіяти напівсухі гранули через сито № 14. Здійснити зменшення розміру гранул, що залишилися, на ситі № 16, використовуючи мультимлин з екраном, розмір отворів якого становить 2,5 мм.

9. Просіяти отримані сухі гранули через сито № 16. Здійснити зменшення розміру гранул, що залишилися, на ситі № 20, використовуючи мультимлин з екраном, розмір отворів якого становить 1,5 мм.

10. Просіяти попередньо зважені дезінтегруючий(і) агент(и) і ковзну(и) речовину(и) через сито № 40 і змішувати їх із сумішшю з кроку 9 впродовж 10 хвилин.

11. Просіяти попередньо зважену змащувальну(і) речовину(и) через сито № 40 і змішати із сумішшю з кроку 10 впродовж 5 хвилин.

12. Спресувати отримані гранули у таблетку.

Приклади

Розуміється, що вищенаведені приклади є лише ілюстрацією до цього винаходу. Можуть бути зроблені деякі модифікації використовуваних складників та/або способів, при яких, як і до того, буде досягнуто мету винаходу. Такі модифікації розглядаються в об'ємі заявленого винаходу. Для експериментів природні інгібітори ГАЖК були отримані від компанії "Navpad Trade Impex", адреса - Office No.215, Sai Chamber, Near Bus Depot, Santacruz (East), Mumbai-400055; природні антиоксиданти одержані від компанії "Genotek Biochem", адреса - Office D-619, Neelkanth Business Park, Next to Vidyavihar Railway Station, Nathani Road, Vidyavihar (West), Mumbai-400086; холекальциферол отриманий від компанії "Stabicoat Vitamins", адреса - 47, Sardar Patel Industrial Estate, Narol, Ahmedabad.

Приклад 1

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 46,15              |
| 2                           | Кверцетин                          | 15,38              |
| 3                           | Резвератрол                        | 23,08              |
| 4                           | Мікрокристалічна целюлоза рН 101   | 3,18               |
| 5                           | Натрію кроскармелоза               | 3,08               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,08               |
| 7                           | Полісорбат 80                      | 1,54               |
| 8                           | Холекальциферол (400 МО = 0,8 мг)  | 0,12               |
| 9                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 10                          | Натрію кроскармелоза               | 1,54               |
| 11                          | Тальк                              | 1,77               |
| 12                          | Діоксид кремнію колоїдний          | 3,08               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 2

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 41,38              |
| 2                           | Кверцетин                          | 34,48              |
| 3                           | Резвератрол                        | 10,34              |
| 4                           | Лактози моногідрат                 | 1,48               |
| 5                           | Натрію крохмальгліколят            | 1,38               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 0,48               |
| 7                           | Полісорбат 80                      | 0,69               |
| 8                           | Холекальциферол (50000 МО)         | 6,90               |
| 9                           | Ізопропіловий спирт                | потрібна кількість |
| 10                          | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 11                          | Натрію крохмальгліколят            | 0,69               |
| 12                          | Стеарат магнію                     | 0,79               |
| 13                          | Діоксид кремнію колоїдний          | 1,38               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 3

| № з/п                       | Компоненти                 | мас. %             |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                            |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА         | 33,33              |
| 2                           | Кверцетин                  | 11,11              |
| 3                           | Резвератрол                | 33,33              |
| 4                           | Двоосновний фосфат кальцію | 5,04               |
| 5                           | Кросповідон                | 4,44               |
| Зв'язуючий розчин           |                            |                    |
| 6                           | ГПМЦ 5 Сп                  | 1,11               |
| 7                           | Лаурилсульфат натрію       | 2,22               |
| 8                           | Холекальциферол (400 МО)   | 0,18               |
| 9                           | Ізопропіловий спирт        | потрібна кількість |
| 10                          | Дихлорметан                | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                            |                    |
| 11                          | Кросповідон                | 2,22               |
| 12                          | Стеарат магнію             | 2,56               |
| 13                          | Діоксид кремнію колоїдний  | 4,44               |
|                             | Кінцева маса таблетки      | 100,00             |

5

Приклад 4

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,16               |
| 3                           | Кверцетин                          | 20,00              |
| 4                           | Мікрокристалічна целюлоза рН 101   | 9,44               |
| 5                           | Натрію кроскармелоза               | 3,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,40               |
| 7                           | Полісорбат 80                      | 2,00               |
| 8                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 9                           | Натрію кроскармелоза               | 3,00               |
| 10                          | Стеарат магнію                     | 1,00               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 5

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,16               |
| 3                           | Мірицетин                          | 20,00              |
| 4                           | Лактози моногідрат                 | 9,44               |
| 5                           | Натрію крохмальгліколят            | 3,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,40               |
| 7                           | Лаурилсульфат натрію               | 2,00               |
| 8                           | Ізопропіловий спирт                | потрібна кількість |
| 9                           | Дихлорметан                        | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 10                          | Натрію крохмальгліколят            | 3,00               |
| 11                          | Тальк                              | 1,00               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

5 Приклад 6

| № з/п                       | Компоненти                 | мас. %             |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                            |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА         | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол            | 0,18               |
| 3                           | Ізорамнетин                | 11,11              |
| 4                           | Двоосновний фосфат кальцію | 10,49              |
| 5                           | Натрію кроскармелоза       | 3,33               |
| Зв'язуючий розчин           |                            |                    |
| 6                           | ГПМЦ 5 Сп                  | 1,56               |
| 7                           | Полісорбат 80              | 2,22               |
| 8                           | Вода                       | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                            |                    |
| 9                           | Натрію кроскармелоза       | 3,33               |
| 10                          | Стеарат магнію             | 1,11               |
|                             | Кінцева маса таблетки      | 100,00             |

Приклад 7

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,16               |
| 3                           | Кемпферол                          | 20,00              |
| 4                           | Манітол                            | 9,44               |
| 5                           | Кросповідон                        | 3,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,40               |
| 7                           | Лаурилсульфат натрію               | 2,00               |
| 8                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 9                           | Кросповідон                        | 3,00               |
| 10                          | Тальк                              | 1,00               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

10

Приклад 8

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 65,22              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,17               |
| 3                           | Прістімерин                        | 10,87              |
| 4                           | Мікрокристалічна целюлоза рН 101   | 12,43              |
| 5                           | Натрію кроскармелоза               | 3,26               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,52               |
| 7                           | Полісорбат 80                      | 2,17               |
| 8                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 9                           | Натрію кроскармелоза               | 3,26               |
| 10                          | Стеарат магнію                     | 1,09               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

## Приклад 9

| № з/п                       | Компоненти              | мас. %             |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                         |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА      | 33,33              |
| 2                           | Холекальциферол         | 0,09               |
| 3                           | Кверцетин               | 55,56              |
| 4                           | Лактози моногідрат      | 5,24               |
| 5                           | Натрію крохмальгліколят | 1,67               |
| Зв'язуючий розчин           |                         |                    |
| 6                           | ГПМЦ 5 Сп               | 0,78               |
| 7                           | Лаурилсульфат натрію    | 1,11               |
| 8                           | Ізопропіловий спирт     | потрібна кількість |
| 9                           | Дихлорметан             | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                         |                    |
| 10                          | Натрію крохмальгліколят | 1,67               |
| 11                          | Тальк                   | 0,56               |
|                             | Кінцева маса таблетки   | 100,00             |

## 5 Приклад 10

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,16               |
| 3                           | Біоханін                           | 5,20               |
| 4                           | Двоосновний фосфат кальцію         | 24,24              |
| 5                           | Кросповідон                        | 3,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,40               |
| 7                           | Полісорбат 80                      | 2,00               |
| 8                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 9                           | Кросповідон                        | 3,00               |
| 10                          | Стеарат магнію                     | 1,00               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

## Приклад 11

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,16               |
| 3                           | Геністеїн                          | 20,00              |
| 4                           | Манітол                            | 9,44               |
| 5                           | Натрію кроскармелоза               | 3,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,40               |
| 7                           | Полісорбат 80                      | 2,00               |
| 8                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 9                           | Натрію кроскармелоза               | 3,00               |
| 10                          | Тальк                              | 1,00               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 12

| № з/п                       | Компоненти                       | мас. %             |
|-----------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                  |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА               | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол                  | 0,16               |
| 3                           | Даїдзеїн                         | 20,00              |
| 4                           | Мікрокристалічна целюлоза рН 101 | 9,44               |
| 5                           | Натрію крохмальгліколят          | 3,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                  |                    |
| 6                           | ГПМЦ 5 Сп                        | 1,40               |
| 7                           | Полісорбат 80                    | 2,00               |
| 8                           | Ізопропіловий спирт              | потрібна кількість |
| 9                           | Дихлорметан                      | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                  |                    |
| 10                          | Натрію крохмальгліколят          | 3,00               |
| 11                          | Стеарат магнію                   | 1,00               |
|                             | Кінцева маса таблетки            | 100,00             |

5

Приклад 13

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 59,52              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,16               |
| 3                           | Геністеїн                          | 0,79               |
| 4                           | Кверцетин                          | 19,84              |
| 5                           | Мікрокристалічна целюлоза рН 101   | 9,37               |
| 6                           | Натрію кроскармелоза               | 2,98               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 7                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,39               |
| 8                           | Полісорбат 80                      | 1,98               |
| 9                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 10                          | Натрію кроскармелоза               | 2,98               |
| 11                          | Стеарат магнію                     | 0,99               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 14

10

| № з/п                       | Компоненти              | мас. %             |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                         |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА      | 40,00              |
| 2                           | Холекальциферол         | 0,11               |
| 3                           | Кверцетин               | 13,33              |
| 4                           | Резвератрол             | 33,33              |
| 5                           | Лактози моногідрат      | 6,29               |
| 6                           | Натрію крохмальгліколят | 2,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                         |                    |
| 7                           | ГПМЦ 5 Сп               | 0,93               |
| 8                           | Полісорбат 80           | 1,33               |
| 9                           | Ізопропіловий спирт     | потрібна кількість |
| 10                          | Дихлорметан             | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                         |                    |
| 11                          | Натрію крохмальгліколят | 2,00               |
| 12                          | Тальк                   | 0,67               |
|                             | Кінцева маса таблетки   | 100,00             |

Приклад 15

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,16               |
| 3                           | Кверцетин                          | 20,00              |
| 4                           | Вітамін Е                          | 6,00               |
| 5                           | Двоосновний фосфат кальцію         | 3,44               |
| 6                           | Кросповідон                        | 3,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 7                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,40               |
| 8                           | Лаурилсульфат натрію               | 2,00               |
| 9                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 10                          | Кросповідон                        | 3,00               |
| 11                          | Стеарат магнію                     | 1,00               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

5

Приклад 16

| № з/п                       | Компоненти            | мас. %             |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                       |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА    | 30,00              |
| 2                           | Холекальциферол       | 0,08               |
| 3                           | Кверцетин             | 10,00              |
| 4                           | Глутатіон             | 50,00              |
| 5                           | Манітол               | 4,72               |
| 6                           | Натрію кроскармелоза  | 1,50               |
| Зв'язуючий розчин           |                       |                    |
| 7                           | ГПМЦ 5 Сп             | 0,70               |
| 8                           | Полісорбат 80         | 1,00               |
| 9                           | Ізопропіловий спирт   | потрібна кількість |
| 10                          | Дихлорметан           | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                       |                    |
| 11                          | Натрію кроскармелоза  | 1,50               |
| 12                          | Тальк                 | 0,50               |
|                             | Кінцева маса таблетки | 100,00             |

Приклад 17

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,16               |
| 3                           | Кверцетин                          | 20,00              |
| 4                           | Селен                              | 0,04               |
| 5                           | Мікрокристалічна целюлоза рН 101   | 9,40               |
| 6                           | Натрію крохмальгліколят            | 3,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 7                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 1,40               |
| 8                           | Полісорбат 80                      | 2,00               |
| 9                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 10                          | Натрію крохмальгліколят            | 3,00               |
| 11                          | Стеарат магнію                     | 1,00               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 18

5

| № з/п                       | Компоненти            | мас. %             |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                       |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА    | 57,14              |
| 2                           | Холекальциферол       | 0,08               |
| 3                           | Кверцетин             | 9,52               |
| 4                           | Резвератрол           | 23,81              |
| 5                           | Лактози моногідрат    | 4,50               |
| 6                           | Кросповідон           | 1,43               |
| Зв'язуючий розчин           |                       |                    |
| 7                           | ГПМЦ 5 Сп             | 0,67               |
| 8                           | Полісорбат 80         | 0,95               |
| 9                           | Вода                  | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                       |                    |
| 10                          | Кросповідон           | 1,43               |
| 11                          | Стеарат магнію        | 0,48               |
|                             | Кінцева маса таблетки | 100,00             |

Приклад 19

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 40,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,11               |
| 3                           | Кверцетин                          | 13,33              |
| 4                           | Резвератрол                        | 33,33              |
| 5                           | Двоосновний фосфат кальцію         | 6,29               |
| 6                           | Натрію кроскармелоза               | 2,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 7                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 0,93               |
| 8                           | Лаурилсульфат натрію               | 1,33               |
| 9                           | Ізопропіловий спирт                | потрібна кількість |
| 10                          | Очищена вода                       | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 11                          | Натрію кроскармелоза               | 2,00               |
| 12                          | Тальк                              | 0,67               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 20

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 57,14              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,08               |
| 3                           | Кверцетин                          | 9,52               |
| 4                           | Резвератрол                        | 23,81              |
| 5                           | Манітол                            | 4,50               |
| 6                           | Натрію крохмальгліколят            | 1,43               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 7                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP K-30) | 0,67               |
| 8                           | Полісорбат 80                      | 0,95               |
| 9                           | Очищена вода                       | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 10                          | Натрію крохмальгліколят            | 1,43               |
| 11                          | Стеарат магнію                     | 0,48               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 21

5

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 60,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,16               |
| 3                           | Кверцетин                          | 20,00              |
| 4                           | Мікрокристалічна целюлоза рН 101   | 9,42               |
| 5                           | Натрію кроскармелоза               | 3,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP K-30) | 1,40               |
| 7                           | Метилкобаламін                     | 0,02               |
| 8                           | Полісорбат 80                      | 2,00               |
| 9                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 10                          | Натрію кроскармелоза               | 3,00               |
| 11                          | Стеарат магнію                     | 1,00               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 22

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 46,15              |
| 2                           | Кверцетин                          | 15,38              |
| 3                           | Резвератрол                        | 23,08              |
| 4                           | Лактози моногідрат                 | 2,57               |
| 5                           | Натрію крохмальгліколят            | 3,08               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 6                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP K-30) | 1,08               |
| 7                           | Полісорбат 80                      | 1,54               |
| 8                           | Холекальциферол (400 МО=0,8 мг)    | 0,12               |
| 9                           | Ціанокобаламін                     | 0,62               |
| 10                          | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 11                          | Натрію крохмальгліколят            | 1,54               |
| 12                          | Стеарат магнію                     | 1,77               |
| 13                          | Діоксид кремнію колоїдний          | 3,08               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

Приклад 23

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 54,55              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 0,15               |
| 3                           | Кверцетин                          | 18,18              |
| 4                           | Убідекаренон                       | 9,09               |
| 5                           | Манітол                            | 8,58               |
| 6                           | Кросповідон                        | 2,73               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 7                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP K-30) | 1,27               |
| 8                           | Полісорбат 80                      | 1,82               |
| 9                           | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 10                          | Кросповідон                        | 2,73               |
| 11                          | Стеарат магнію                     | 0,91               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

5 Приклад 24

| № з/п                       | Компоненти                      | мас. %             |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                 |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА              | 42,86              |
| 2                           | Кверцетин                       | 14,29              |
| 3                           | Резвератрол                     | 21,43              |
| 4                           | Тіамініпрофосфат                | 7,14               |
| 5                           | Двоосновний стеарат кальцію     | 2,96               |
| 6                           | Натрію кроскармелоза            | 2,86               |
| Зв'язуючий розчин           |                                 |                    |
| 7                           | ГПМЦ 5 Сп                       | 1,00               |
| 8                           | Полісорбат 80                   | 1,43               |
| 9                           | Холекальциферол (400 МО=0,8 мг) | 0,11               |
| 10                          | Вода                            | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                 |                    |
| 11                          | Натрію кроскармелоза            | 1,43               |
| 12                          | Стеарат магнію                  | 1,64               |
| 13                          | Діоксид кремнію колоїдний       | 2,86               |
|                             | Кінцева маса таблетки           | 100,00             |

Приклад 25

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 42,86              |
| 2                           | Кверцетин                          | 14,29              |
| 3                           | Резвератрол                        | 21,43              |
| 4                           | Убідекаренон                       | 7,14               |
| 5                           | Мікрокристалічна целюлоза рН 101   | 2,94               |
| 6                           | Натрію кроскармелоза               | 2,86               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 7                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP K-30) | 1,00               |
| 8                           | Полісорбат 80                      | 1,43               |
| 9                           | Холекальциферол (400 МО=0,8 мг)    | 0,11               |
| 10                          | Метилкобаламін                     | 0,01               |
| 11                          | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |

|    |                           |        |
|----|---------------------------|--------|
| 12 | Натрію кроскармелоза      | 1,43   |
| 13 | Стеарат магнію            | 1,64   |
| 14 | Діоксид кремнію колоїдний | 2,86   |
|    | Кінцева маса таблетки     | 100,00 |

Приклад 26

| № з/п                       | Компоненти                         | мас. %             |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Інтрагранулярні компоненти  |                                    |                    |
| 1                           | Мікронізований ПЕА                 | 30,00              |
| 2                           | Холекальциферол                    | 5,00               |
| 3                           | Кверцетин                          | 25,00              |
| 4                           | Глутатіон                          | 12,50              |
| 5                           | Бенфотіамін                        | 10,00              |
| 6                           | Убідекаренон                       | 10,00              |
| 7                           | Мікрористалічна целюлоза рН 101    | 4,75               |
| 8                           | Натрію кроскармелоза               | 1,00               |
| Зв'язуючий розчин           |                                    |                    |
| 9                           | Полівінілпіролідон К-30 (PVP К-30) | 0,50               |
| 10                          | Полісорбат 80                      | 0,50               |
| 11                          | Вода                               | потрібна кількість |
| Екстрагранулярні компоненти |                                    |                    |
| 12                          | Діоксид кремнію колоїдний          | 0,50               |
| 13                          | Стеарат магнію                     | 0,25               |
|                             | Кінцева маса таблетки              | 100,00             |

5

Дослідження стабільності

Приклад 27: Дослідження стабільності композиції за Прикладом 1.

Умова стабільності: прискорене тестування стабільності: 40 °С, відносна вологість - 75 %

| № з/п | Тривалість дослідження   |                                                             | Вихідні дані           | 1 місяць               | 3 місяці               | 6 місяців              |
|-------|--------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|       | ТЕСТ                     | Характеристика                                              |                        |                        |                        |                        |
| 1.0   | Опис                     | Жовті не покриті оболонкою таблетки, що мають форму капсули | Відповідає             | Відповідає             | Відповідає             | Відповідає             |
| 2.0   | Середня маса 20 таблеток | 13,0 гм±5 %                                                 | 13,1 гм                | 13,2 гм                | 12,9 гм                | 13,2 гм                |
| 3.0   | Середня маса таблеток    | 650 мг±5 %                                                  | 655 мг                 | 660 мг                 | 645 мг                 | 660 мг                 |
| 4.0   | Крихкість                | не більш 1,0 %                                              | 0,25 %                 | 0,25 %                 | 0,25 %                 | 0,25 %                 |
| 5.0   | Твердість                | не менш ніж 5,0 кг/см <sup>2</sup>                          | 8,5 кг/см <sup>2</sup> | 7,5 кг/см <sup>2</sup> | 7,0 кг/см <sup>2</sup> | 8,5 кг/см <sup>2</sup> |
| 6.0   | Тест на час розпаду      | не більш ніж 15 хвилин                                      | 7-8 хвилин             | 8-9 хвилин             | 7-8 хвилин             | 8-9 хвилин             |
| 7.0   | Аналіз                   |                                                             |                        |                        |                        |                        |
| 7.1   | ПЕА                      | від 90,0 до 110,0 %                                         | 106,2 %                | 107,3 %                | 100,4 %                | 108,2 %                |
| 7.2   | Кверцетин                | від 90,0 до 110,0 %                                         | 98,9 %                 | 100,4 %                | 98,4 %                 | 99,0 %                 |
| 7.3   | Резвератрол              | від 90,0 до 110,0 %                                         | 94,6 %                 | 96,8 %                 | 96,9 %                 | 97,3 %                 |
| 7.4   | Холекальциферол          | не менш ніж 90 % (заявлений вміст 400 МО)                   | 102,5 %                | 106,5 %                | 103,7 %                | 100,4 %                |
| 8.0   | Розчинність              |                                                             |                        |                        |                        |                        |
| 8.1   | Розчинність ПЕА          | не менш ніж 70 %                                            | 89,8 %                 | 87,3 %                 | 86,7 %                 | 88,4 %                 |

|     |                              |                               |        |        |        |        |
|-----|------------------------------|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|
|     |                              | за 60 хвилин                  |        |        |        |        |
| 8.2 | Розчинність кверцетину       | не менш ніж 70 % за 60 хвилин | 86,1 % | 86,8 % | 87,3 % | 86,9 % |
| 8.3 | Розчинність резвератролу     | не менш ніж 70 % за 60 хвилин | 87,5 % | 88,4 % | 86,8 % | 86,8 % |
| 8.4 | Розчинність холекальциферолу | не менш ніж 70 % за 60 хвилин | 91,2 % | 90,9 % | 91,2 % | 91,3 % |

Приклад 28: Дослідження стабільності композиції за Прикладом 4.

Умова стабільності: прискорене тестування стабільності: 40 °С, відносна вологість - 75 %.

| № з/п | Тривалість дослідження       |                                                             | Вихідні дані         | 1 місяць               | 3 місяці               | 6 місяців              |
|-------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|       | ТЕСТ                         | Характеристика                                              |                      |                        |                        |                        |
| 1.0   | Опис                         | Жовті не покриті оболонкою таблетки, що мають форму капсули | Відповідає           | Відповідає             | Відповідає             | Відповідає             |
| 2.0   | Середня маса таблетки        | 500 мг±5 %                                                  | 499,5 мг             | 500,1 мг               | 500,2 мг               | 498,5 мг               |
| 3.0   | Середня маса 20 таблеток     | 10,0 гм±5 %                                                 | 10,1 гм              | 10,0 гм                | 10,2 гм                | 9,9 гм                 |
| 4.0   | Крихкість                    | не більш 1,0 %                                              | 0,28 %               | 0,31 %                 | 0,35 %                 | 0,29 %                 |
| 5.0   | Твердість                    | не менш ніж 5,0 кг/см <sup>2</sup>                          | 7 кг/см <sup>2</sup> | 7,5 кг/см <sup>2</sup> | 7,0 кг/см <sup>2</sup> | 8,0 кг/см <sup>2</sup> |
| 6.0   | Тест на час розпаду          | не більш ніж 15 хвилин                                      | 5-6 хвилин           | 6-7 хвилин             | 5-6 хвилин             | 6-7 хвилин             |
| 7.0   | Аналіз                       |                                                             |                      |                        |                        |                        |
| 7.1   | ПЕА                          | від 90,0 до 110,0 %                                         | 100,2 %              | 101,4 %                | 99,8 %                 | 105,2 %                |
| 7.2   | Кверцетин                    | від 90,0 до 110,0 %                                         | 99,7 %               | 102,6 %                | 99,5 %                 | 99,0 %                 |
| 7.3   | Холекальциферол              | не менш ніж 90 % (заявлений вміст 400 МО)                   | 101,5 %              | 105,8 %                | 101,1 %                | 99,4 %                 |
| 8.0   | Розчинність                  |                                                             |                      |                        |                        |                        |
| 8.1   | Розчинність ПЕА              | не менш ніж 70 % за 60 хвилин                               | 88,9 %               | 91,5 %                 | 90,1 %                 | 89,4 %                 |
| 8.2   | Розчинність кверцетину       | не менш ніж 70 % за 60 хвилин                               | 94,2 %               | 90,1 %                 | 89,9 %                 | 86,1 %                 |
| 8.3   | Розчинність холекальциферолу | не менш ніж 70 % за 60 хвилин                               | 90,4 %               | 92,6 %                 | 90,5 %                 | 91,5 %                 |

5

Приклад 29: Досліди на тваринах

Захисний ефект проти хронічної хвороби нирок (ХХН), викликаной нефректомією 5/6 ниркової тканини у шурів, що властивий синергетичній комбінації або композиції/препарату, що включає ПЕА та інші природні компоненти. Були проведені наступні випробування:

10 48 шурів-особин чоловічої статі різновиду Вістар (Rat Rattus) (6 особин на групу) утримувалися у приміщенні для тварин в умовах світла/темряви, виходячи з 12-годинного циклу, причому температура та відносна вологість знаходилися в діапазоні 25±2 °С та 30-70 % відповідно. Для підтримки відповідних умов температура та відносна вологість записувалися тричі на день. Під час повного експерименту тваринам у необмежених кількостях надавалися

15 стандартний сертифікований гранульований корм для шурів (виготовлений компанією "Keval sales corporation", м. Вадодара) та питна вода, очищена методом зворотного осмосу.

20 Для оцінки дієвості проти хронічної хвороби нирок п'ятдесят чотири (54) самці шурів були відібрані та поділені на дев'ять груп. Для порівняльного аналізу групи розділили на: контрольна група, що отримувала плацебо (Група 1); контрольна група, особини якої уражені хворобою (Група 2); групи, що піддавали лікуванню окремими компонентами (Група 3, Група 4, Група 5 і

Група 6, що відповідають ПЕА, холекальциферолу, кверцетину і резвератролу); групи для дослідження дії тестової композиції/препарату згідно з цим винаходом (Група 7 та Група 8, що відповідають комбінаціям ПЕА) та група, що приймала еталонний стандартний препарат (Група 9). У Таблиці 1 представлені деталі різних груп та процедур, проведених при випробовуванні.

5

Таблиця 1

| № з/п | Група                                                                 | Кількість тварин | Терапія (Доза)                                                                                                                                      |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Г1 (контрольна група, що отримувала плацебо)                          | 6                | Контрольна група, що отримує плацебо                                                                                                                |
| 2     | Г 2 (контрольна група, особини якої уражені хворобою)                 | 6                | Контрольна група, особини якої уражені хворобою                                                                                                     |
| 3     | Г 3 (ПЕА)                                                             | 6                | ПЕА (60 мг/кг, перорально)                                                                                                                          |
| 4     | Г 4 (холекальциферол)                                                 | 6                | Холекальциферол (0,17 мг/кг, перорально)                                                                                                            |
| 5     | Г 5 (кверцетин)                                                       | 6                | Кверцетин (20 мг/кг, перорально)                                                                                                                    |
| 6     | Г 6 (резвератрол)                                                     | 6                | Резвератрол (30 мг/кг, перорально)                                                                                                                  |
| 7     | Г 7 [Тестова композиція (ПЕА+холекальциферол+кверцетин)]              | 6                | ПЕА (60 мг/кг, перорально)+холекальциферол (0,17 мг/кг, перорально)+кверцетин (20 мг/кг, перорально) (Приклад 4)                                    |
| 8     | Г8 [Тестова композиція (ПЕА + холекальциферол+кверцетин+резвератрол)] | 6                | ПЕА (60 мг/кг, перорально)+холекальциферол (0,17 мг/кг, перорально)+кверцетин (20 мг/кг, перорально)+резвератрол (30 мг/кг, перорально) (Приклад 1) |
| 9     | Г9 (Група, що приймала еталонний стандартний препарат)                | 6                | Еталонний стандартний препарат (20 мг/кг, перорально)                                                                                               |

Протокол лікування:

Досліджувані тварини вивчалися протягом 10-тижневого періоду дослідження та було здійснено двоступеневу хірургічну процедуру накладання лігатури та видалення нирки.

10 Перший етап: Була виконана вентральна середня лінія розрізу черевної порожнини для того, щоб відкрити ліву нирку тварини, і орган було звільнено від оточуючої тканини. Шматочок шва було розміщено і лігвано навколо кожного полюса нирки на висоті однієї третини. Одна третина нирки на кожному полюсі була видалена поза лігатурами, а черевний розріз був закритий.

15 Другий етап: Ця процедура виконувалась через 5-7 днів після першого етапу. Тварини були розміщені у вентральному положенні лежачи, а розріз робився паралельно середній лінії. До черевної порожнини проникли, і праву нирку було звільнено від оточуючої тканин. Нирку було обережно виїнято з розрізу, а надниркову залозу було звільнено і розміщено в черевній порожнині. Ниркові кровоносні судини та сечовід були лігвані або припалені. Потім нирка була видалена шляхом поперечного надрізу судин і сечоводу на периферії від місця лігатури або припікання. Розріз шкіри був закритий скобами для рани.

20 Лікування: всі групи, що піддавали лікуванню, проходили щоденну терапію протягом 10 тижнів після другої стадії операції. Після закінчення дослідження наприкінці 10-го тижня кожна група була проаналізована з урахуванням таких параметрів оцінки як аналіз крові, аналіз біохімії, аналіз сечі та гістопатологія нирок.

25 Таблиця 2 відображає короткий виклад результатів, отриманих в результаті введення "Тестової композиції/препарату" проти хронічної хвороби нирок, викликаній нефректомією 5/6 ниркової тканини у шурів.

Таблиця 2

| Група                                                | Аналіз сироватки крові |                             |        |                             |        |                       | Аналіз сечі                      |                  |
|------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------|--------|-----------------------|----------------------------------|------------------|
|                                                      | Креатинін              |                             | АСК    |                             | ІЛ-6   |                       | Швидкість клубочкової фільтрації |                  |
|                                                      | мг/ дл                 | % зниження рівня креатиніну | мг/ дл | % зниження концентрації АСК | пг/ мл | % зниження рівня ІЛ-6 | мл/хв/кг                         | % збільшення ШКФ |
| Г1 (контрольна група, що отримувала плацебо)         | 0,83                   | -                           | 30,46  | -                           | 129,67 | -                     | 8,00                             | -                |
| Г2 (контрольна група, особини якої уражені хворобою) | 1,50                   | -                           | 82,26  | -                           | 180,65 | -                     | 5,50                             | -                |
| Г3 (ПЕА)                                             | 1,12                   | 25,63                       | 60,98  | 25,87                       | 162,18 | 10,22                 | 6,50                             | 18,18            |
| Г4 (холекальциферол)                                 | 1,40                   | 7,02                        | 75,63  | 8,05                        | 178,45 | 1,22                  | 5,65                             | 2,73             |
| Г5 (кверцетин)                                       | 1,44                   | 4,02                        | 76,62  | 6,85                        | 175,15 | 3,04                  | 5,64                             | 2,55             |
| Г6 (резвератрол)                                     | 1,41                   | 6,30                        | 74,51  | 9,42                        | 174,42 | 3,45                  | 5,75                             | 4,55             |
| Г7 (П+К+Х)                                           | 0,88                   | 41,72                       | 36,04  | 56,19                       | 130,31 | 27,87                 | 7,35                             | 33,64            |
| Г8 (П+К+Х+Р)                                         | 0,89                   | 40,93                       | 35,98  | 56,26                       | 130,11 | 27,98                 | 7,41                             | 34,73            |
| Г9 (лозартан)                                        | 1,22                   | 18,98                       | 52,81  | 35,80                       | 141,67 | 21,58                 | 6,80                             | 23,64            |

Всі вищевказані значення зазначені в середньому

Тлумачення та висновок:

Оскільки є багато причин, що викликають захворювання нирок, як вказано вище в описі, існують важливі біомаркери, такі як рівні креатиніну, азоту сечовини крові (АСК) та ІЛ-6 у сироватці крові, для діагностики ХХН, при якій рівень цих параметрів значно підвищується.

Цей ефект спостерігався у моделі щурів, що використовувалася в дослідженні протягом 10 тижнів, в якій після стимулювання ХХН спостерігалася значне підвищення рівнів креатиніну, АСК та ІЛ-6 у сироватці крові, при активності Г2 порівняно з Г1. В результаті це підтверджує, що модель хвороби була успішно виконана і відповідала патологічному стану ХХН у всіх тварин.

Аналіз важливих біомаркерів

Як видно з даних, наведених у Таблиці 2, у всіх групах тварин спостерігалася значне зниження креатиніну, АСК та ІЛ-6 в сироватці крові.

Відсоткове зменшення рівня креатиніну завдяки спеціальному ефекту препарату, що вводився у групах Г3, Г4, Г5, Г6 і Г9, відповідало 25,63 %, 7,02 %, 4,02 %, 6,30 % та 18,98 %, тоді як тестові композиції Г7 і Г8 згідно з цим винаходом показали суттєве зниження на 41,72 % і 40,93 % відповідно.

Відсоткове зменшення концентрації АСК завдяки спеціальному ефекту препарату, що вводився у групах Г3, Г4, Г5, Г6 і Г9, спостерігалася на 25,87 %, 8,05 %, 6,85 %, 9,42 % та 35,80 %, тоді як тестові композиції Г7 і Г8 згідно з цим винаходом показали суттєве зниження на 56,19 % та 56,26 % відповідно.

Відсоткове зниження ІЛ-6 завдяки спеціальному ефекту препарату, що вводився у групах Г3, Г4, Г5, Г6 і Г9, спостерігалася на 10,22 %, 1,22 %, 3,04 %, 3,45 % та 21,58 %, тоді як тестові композиції Г7 і Г8 згідно з цим винаходом показали суттєве зниження на 27,87 % і 27,98 % відповідно.

Аналогічно, у випадку хворих на ХХН іншим важливим параметром оцінки є швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), яка зменшується через порушення функції нирок. Як видно з Таблиці 2, значне збільшення ШКФ спостерігалася у всіх групах, що піддавали лікуванню.

Відсоткове збільшення ШКФ завдяки спеціальному ефекту препарату, що вводився у групах Г3, Г4, Г5, Г6 і Г9, спостерігалася на 18,18 %, 2,73 %, 2,55 %, 4,55 % та 23,64 % відповідно, тоді

як тестові композиції Г7 і Г8 згідно з цим винаходом показали значне збільшення на 33,64 % і 34,73 % відповідно.

Виходячи з вищезазначеного результату, можна зробити висновок, що тестова композиція/препарат має синергетичний ефект у порівнянні з окремими компонентами, а також відзначити, що лікування виявилось ефективним для контролю функцій нирок.

#### Результати аутопсії

Колір нирок стає блідим і наближається до білого кольору у випадку пацієнтів з ХХН через некроз клітин нирки (нефрон), а отже, поганого кровопостачання та поганої фільтрації через нирки. При здійсненні огляду під час дослідження результатів аутопсії було встановлено, що у випадку з Г2 колір нирок був білим через значне пошкодження нирок, а отже, зниження функції нирок. Тоді як в усіх групах, що піддавали лікуванню (Г3-Г9), колір нирки був коричнювато-червоним у зв'язку з покращенням функції нирок завдяки відповідним методам лікування.

Крім того, у випадку пацієнта з ХХН при дослідженні гістопатології було виявлено значне пошкодження нефрону. Хоча при цьому експерименті спостерігався значний розрив нефронів, спостережуваних при гістопатології нирок у Г2, у порівнянні з цим пошкодження нефрону було значно меншим у всіх групах, що піддавали лікуванню (Г3-Г9), особливо у тих групах, яким давали тестову композицію/препарат.

Більш того, смертність не спостерігалась у жодній з груп тварин.

#### Висновок

На підставі експериментального дослідження, проведеного на тваринах, можна зробити висновок, що тестова композиція/препарат згідно з цим винаходом виявилася більш ефективною для сповільнення або попередження прогресування ХХН, викликаного запаленням та/або недостатньою експресією Клото, і композиція має синергетичний ефект у порівнянні з окремим препаратом.

Крім того, результати аутопсії також показують, що фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом була безпечною та ефективною для хворих на ХХН.

Оскільки винахід був описаний та проілюстрований з посиланням на певні конкретні варіанти його здійснення, фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що різні пристосування, зміни, модифікації, заміни, вилучення або додавання процедур і протоколів можуть бути здійснені без відхилення від суті і обсягу винаходу. Наприклад, ефективні дози, відмінні від конкретних доз, як викладено вище, можуть бути застосовані внаслідок змін у реагуванні ссавця, якого лікують від будь-яких вказаних симптомів за допомогою описаних вище сполук винаходу. Певні спостережувані фармакологічні реакції можуть відрізнятися відповідно до і залежно від конкретних обраних активних сполук та залежно від того, чи є присутніми фармацевтичні речовини-носії, а також від типу препарату та застосованого способу введення, і такі очікувані коливання або відмінності в результатах розглядаються відповідно до мети і практичних застосувань цього винаходу. Отже, розуміється, що винахід визначається обсягом формули, що вказана нижче, і що ця формула повинна тлумачитися настільки широко, наскільки це є прийнятним.

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що включає комбінацію:

- пальмітоїлетаноламиду (ПЕА), де ПЕА знаходиться у мікронізованій або немікронізованій формі;
- кверцетину - природного інгібітора гідролази амідів жирних кислот (ГАЗК), і
- холекальциферолу.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій кількість ПЕА становить від 30 до 70 % маси композиції.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає ще один або більше природних інгібіторів ГАЗК, які вибирають з мірицетину, ізорамнетину, кемпферолу, біоханіну А, геністеїну, даїдзетіну або їх комбінацій.

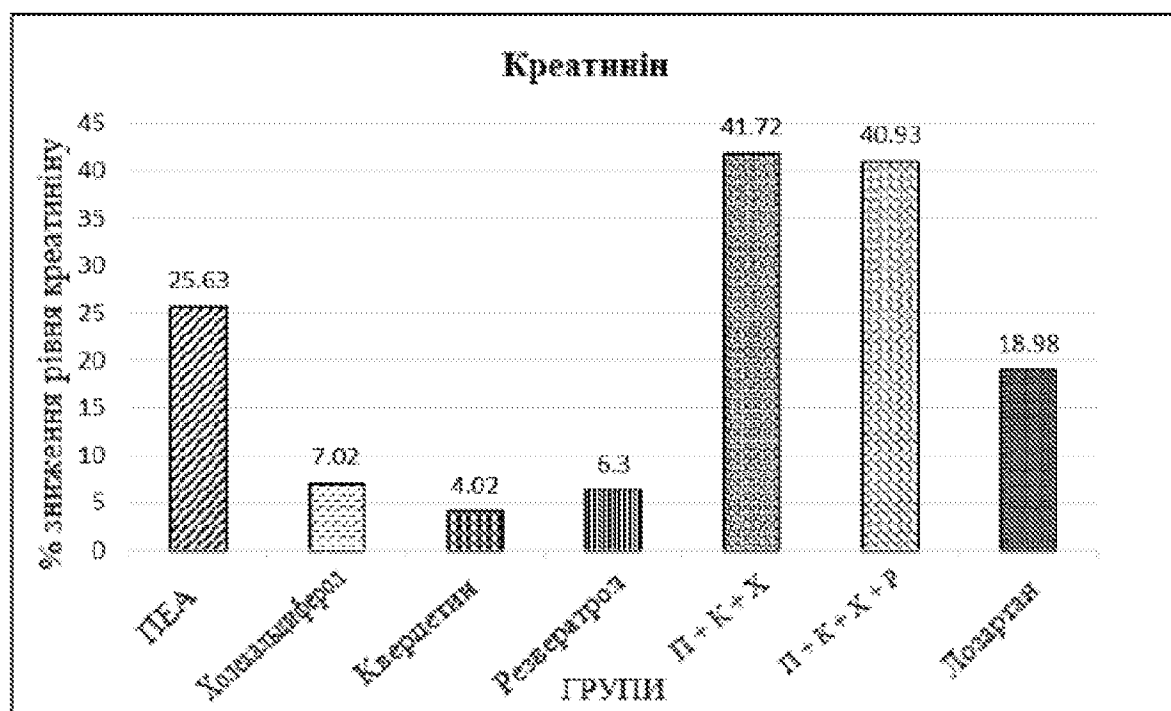
4. Фармацевтична композиція за п. 3, у якій природний інгібітор ГАЗК вибирають з геністеїну, даїдзетіну або їхньої комбінації.

5. Фармацевтична композиція за пп. 1 і 3, у якій кількість природного інгібітора ГАЗК становить від 0,5 до 60 % маси композиції.

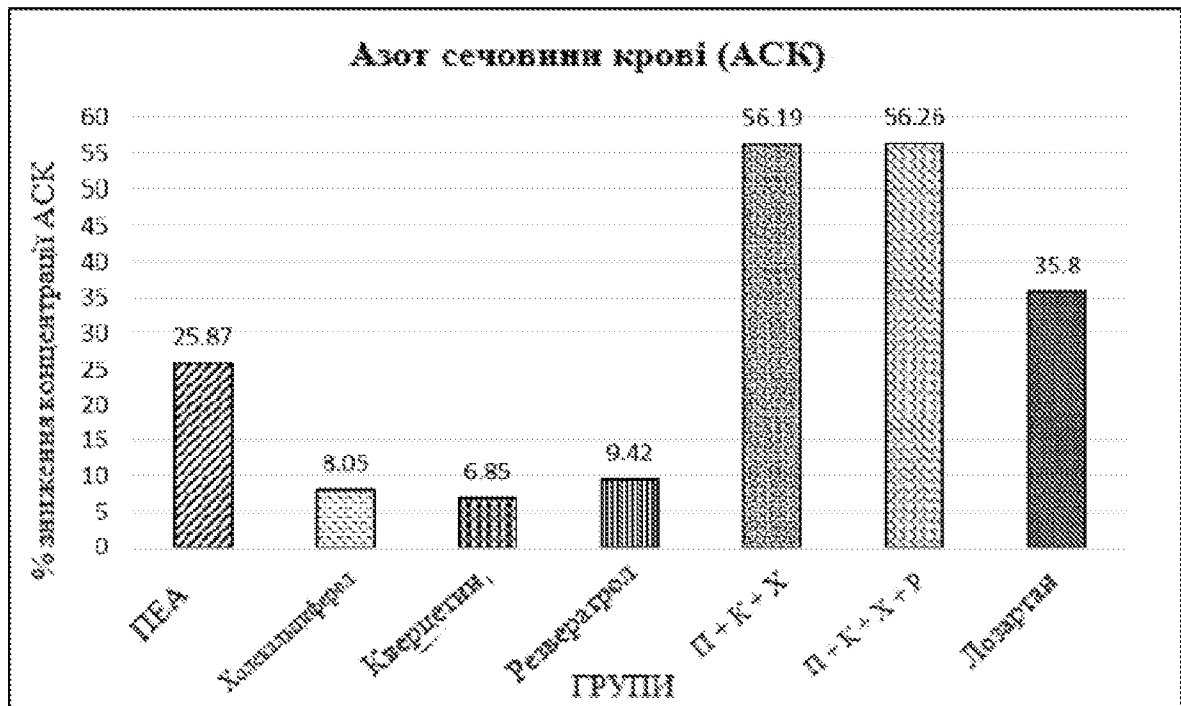
6. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій кількість холекальциферолу становить від 0,05 до 10 % маси композиції.

7. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій композиція додатково включає природний антиоксидант, вітамін, кофермент або їхні комбінації.

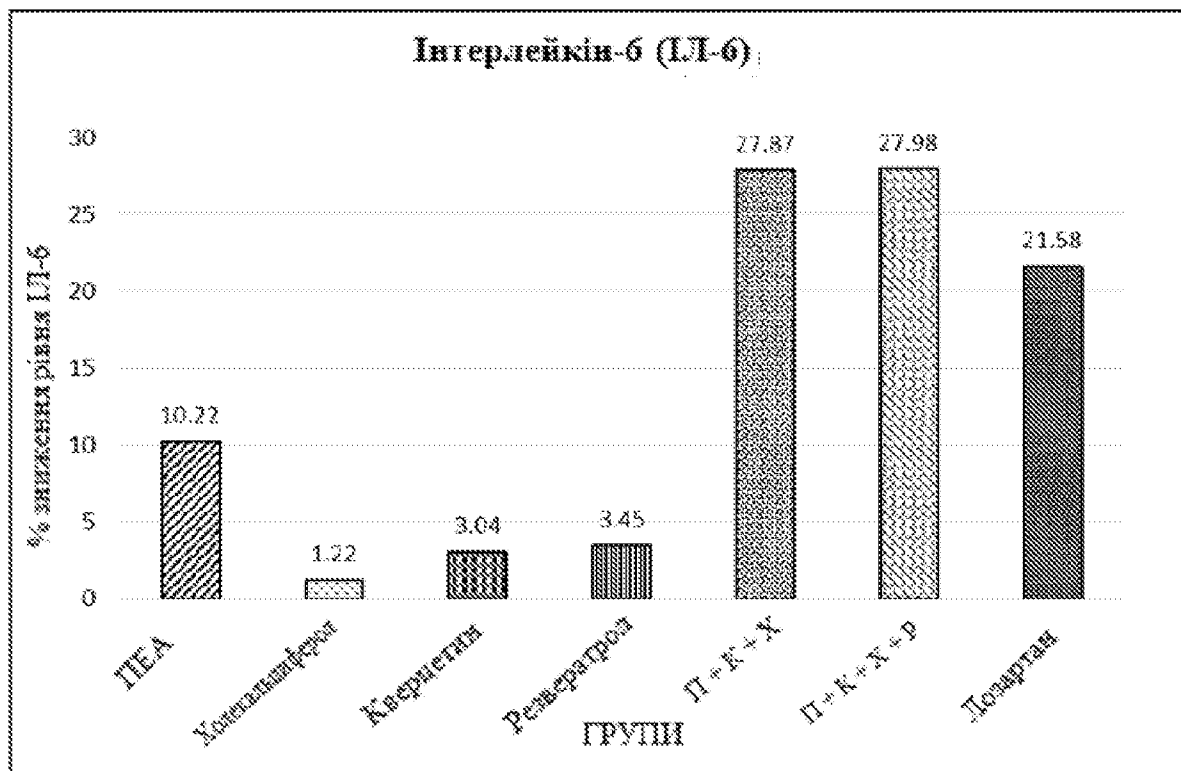
8. Фармацевтична композиція за п. 7, у якій природний антиоксидант вибирають з резвератролу, вітаміну Е, глутатіону, селену або їх комбінацій.
9. Фармацевтична композиція за п. 7, у якій кількість природного антиоксиданта становить від 0,04 до 50 % маси композиції.
- 5 10. Фармацевтична композиція за п. 7, у якій вітамін вибирають з метилкобаламіну, ціанокобаламіну, бенфотіаміну або їх комбінацій.
11. Фармацевтична композиція за п. 7, у якій кількість вітаміну становить від 0,01 до 10 % маси композиції.
12. Фармацевтична композиція за п. 7, у якій кофермент вибирають з убідекаренону, тіамінпірофосфату, флавінового аденіндинуклеотиду або їх комбінацій.
- 10 13. Фармацевтична композиція за п. 7, у якій кількість коферменту становить від 5 до 10 % маси композиції.
14. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що додатково включає фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.
- 15 15. Фармацевтична композиція за п. 14, у якій фармацевтично прийнятні допоміжні речовини вибирають з розріджувача, дезінтегруючого агента, зв'язуючої, змащувальної та ковзної речовин, солюбілізуючого агента, розчинника і їх комбінацій.
16. Фармацевтична композиція за п. 15, у якій кількість розріджувача становить від 1 до 30 % маси композиції, кількість дезінтегруючого агента становить від 1 до 7 % маси композиції, кількість зв'язуючої речовини становить від 0,4 до 3 % маси композиції, кількість солюбілізуючого агента становить від 0,5 до 3 % маси композиції, кількість змащувальної речовини становить від 0,4 до 3 % маси композиції, кількість ковзної речовини становить від 0,5 до 5 % маси композиції, або розчинник є у достатній кількості.
- 20 17. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій композиція має форму таблетки, капсули, пігулки, твердої капсули, заповненої рідиною або твердою речовиною, м'якої капсули, пакетика, порошку, гранули, суспензії, розчину або композиції з модифікованим вивільненням.
- 25



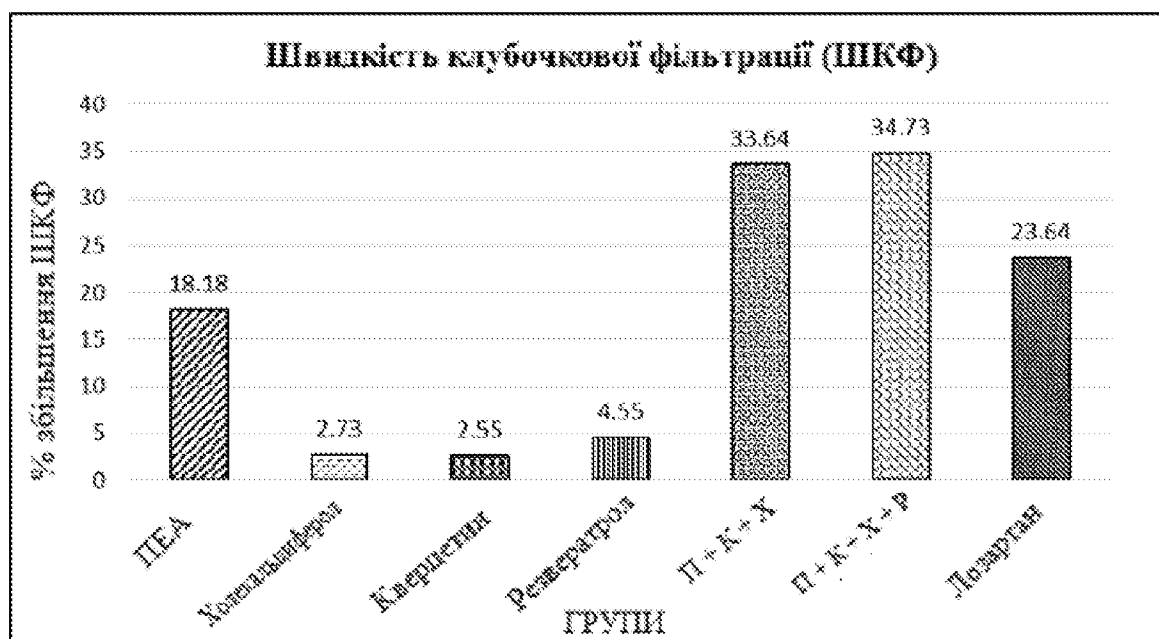
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4