



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.09.25

(21) Номер заявки
202191227

(22) Дата подачи заявки
2019.10.31

(51) Int. Cl. A23L 33/105 (2016.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 36/84 (2006.01)
A61K 36/88 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОГИ И/ИЛИ
ДЕПРЕССИИ И/ИЛИ ПАНИКИ

(31) 102018000010002

(32) 2018.11.02

(33) IT

(43) 2021.08.06

(86) PCT/IB2019/059354

(87) WO 2020/089831 2020.05.07

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и
патентовладелец:

ДЖОВАННОНЕ ДАНИЭЛЕ (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) ADRIAN L. LOPRESTI ET AL.: "Saffron (Crocus sativus) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action: SAFFRON (Crocus sativus) FOR DEPRESSION", HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY. CLINICAL AND EXPERIMENTAL., vol. 29, no. 6, 1 November 2014 (2014-11-01), pages 517-527, XP055524333, XX ISSN: 0885-6222, DOI: 10.1002/hup.2434, abstract, paragraph [Discussion]; table 2

HEATHER ANN HAUSENBLAS ET AL.: "Saffron (Crocus sativus L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials", JOURNAL OF INTEGRATIVE MEDICINE,

vol. 11, no. 6, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 377-383, XP055626282, ISSN: 2095-4964, DOI: 10.3736/jintegrmed2013056 paragraph [Discussion]; table 1

ANDREATINI R. ET AL.: "Effect of valepotriates (Valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study", MEDICINAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS, SCIENTIFIC PUBLISHERS, NEW DELHI - INDIA, vol. 25, no. 5, 1 October 2003 (2003-10-01), XP018015414, ISSN: 0250-4367, the whole document

ABASCAL K. ET AL.: "Nervine herbs for treating anxiety", ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY THERAPIES, MARY ANN LIEBERT, LARCHMONT, NY, US, vol. 10, no. 6, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 309-315, XP009110219, ISSN: 1076-2809, DOI: 10.1089/ACT.2004.10.309, tables 1,2

KIMURA K. ET AL.: "l-Theanine reduces psychological and physiological stress responses", BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, NORTH-HOLLAND PUB., AMSTERDAM, NL, vol. 74, no. 1, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 39-45, XP027017468, ISSN: 0301-0511 [retrieved on 2006-11-22], abstract, paragraph [Discussion]

US-A1-2006246129
CN-A-104758490

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения тревоги и/или депрессии и/или паники, где композиция содержит шафран (Crocus sativus L.) в форме сухого порошка и валериану (Valeriana officinalis) в форме сухого экстракта, и декофеинизированный чай (Camelia sinensis) в форме сухого экстракта или L-теанин в форме порошка.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к получению композиции, включающей фитотерапевтические препараты валерианы, L-теанина и шафрана, каждый из которых характеризуется достаточным присутствием специфических активных ингредиентов и смешиваются вместе в адекватной пропорции для получения высокой биологической реакции. В частности, эта композиция эффективна для перорального введения для того, чтобы улучшить настроение и качество сна у тревожных людей, которые подвержены паническим атакам или депрессии, и для того, чтобы ослабить состояние тревоги, паники и депрессии.

Уровень техники

Депрессия является известным патологическим состоянием, которое может принимать легкие формы, например, характеризующиеся чувствами грусти, усталости или неадекватности, вплоть до мыслей о смерти и суициде в самых тяжелых случаях. Она может присутствовать в течение переходного периода, как например, послеродовая депрессия, но она также может сохраняться неопределенно долго. Она также может иметь серьезное влияние на повседневную жизнь людей и может привести к девиантному поведению, такому как алкоголизм и употребление наркотиков. Депрессия часто сопровождается тревогой и расстройствами сна.

Тревога является не менее известным психологическим состоянием, которое обычно проявляется беспокойством и нервозностью, даже когда не оправдано объективными причинами; в более мягких случаях ее можно рассматривать как черту характера, а не патологию. Даже в легких случаях она мешает повседневной жизни, например, личным выступлениям при сдаче экзаменов в школьной деятельности, при выполнении заданий в трудовой жизни, публичных выступлениях и в других ситуациях; она часто сопровождается расстройствам сна, в частности, при затрудненном засыпании, и возможными расстройствами настроения. В наиболее тяжелых случаях она может привести к паническим атакам, моментам неконтролируемого ужаса, которые вызывают у человека сильное сиюминутное беспокойство, и которые делают его еще более неуверенным в будущем, а также препятствуют социальным отношениям.

Расстройства сна проявляются в виде трудностей с засыпанием, поддержания длительного состояния сна, с ночными пробуждениями, с ранними утренними пробуждениями, и приводят к снижению количества и качества отдыха. Следовательно, они влияют на настроение, личную деятельность и социальные отношения. Расстройства сна часто присутствуют у тревожных или депрессивных субъектов, но также могут иметь место у субъектов, которые не являются ни тревожными, ни депрессивными, или время от времени, как при смене часового пояса при авиаперелете, или постоянно, например, у людей, которые работают по ночам.

Для лечения тревожных состояний и для лечения депрессии и панических атак существует ряд лекарственных средств, принадлежащих к различным химическим классам на основании различных механизмов действия и с различной эффективностью: широко распространенными являются ингибиторы обратного поглощения серотонина, из которых основным является флуоксетин. Однако имеется широкий выбор активных ингредиентов, так что врач может выбрать индивидуальное лечение, выбирая наиболее подходящие лекарственные средства для пациента и определяя дозировку.

Лечение расстройств сна является сложной областью (например, еще не ясно, для чего нужен сон), к которой должны обращаться врачи-специалисты в наиболее сложных случаях. Однако у многих людей происходят слабые или умеренные расстройства сна, которые в любом случае ухудшают качество отдыха: например, может быть трудно засыпать, могут происходить внезапные пробуждения во время сна, затруднительно достижение фазы глубокого сна. Во многих случаях невозможно идентифицировать точную органическую причину, или известна физиологическая причина: в частности, стресс и состояние тревоги могут отрицательно воздействовать на качество и длительность сна. Существует ряд лекарственных средств для ускорения начала и поддержания сна, среди которых особенно успешными являются бензодиазепины; другие лекарственные средства, такие как барбитураты, применимы только в наиболее тяжелых случаях.

Все эти антидепрессанты, анксиолитики и снотворные лекарственные средства имеют высокую эффективность, но также важные побочные действия, которые могут заставить пациента не соблюдать указанную дозировку или прервать лечение. Кроме того, некоторые пациенты, особенно пациенты с небольшими или умеренными проблемами, испытывают сильное отвращение к применению лекарств и обращению за медицинской помощью: многие люди предпочитают обращаться к фармацевту или травнику в поисках решения, воспринимаемого как менее фармацевтическое и более естественное.

Использование веществ растительного происхождения (или реже животного) как средства в случае различных патологических состояний всегда было известно и описывается как практика травников или фитотерапия: человеческий опыт постепенно выбирал наиболее эффективные травы и наиболее подходящие методы приготовления. Самыми используемыми препаратами являются лекарства, порошки, сухие и жидкие экстракты, тинктуры и т.д., причем каждое получают, следуя надежным методам, описанным в Фармакопеях. Среди многочисленных травяных продуктов, традиционно используемых в качестве мягкого снотворного, обычно в виде настоя, находятся, например, чай (*Camelia sinensis*, листья), ромашка (*Chamomile matricaria*, цветы), мак (*Papaverum somnifero*), липа (листья), мелисса лимонная, боярышник и т.д.; также можно найти саше, готовые к употреблению, также смешанные вместе или с другими

травами (например, фенхелем или другими желудочными травами). Эти настои обладают доказанной, но реально скромной и очень субъективной эффективностью.

В современной концепции фитотерапии активные ингредиенты, содержащиеся в различных препаратах, разделяются, идентифицируются и измеряются, и затем оценивается их эффективность; на самом деле, широко известно, что наличие активных ингредиентов в лекарственных травах широко варьируется в зависимости от многочисленных и часто неконтролируемых факторов, таких как климат, почва, время сбора и другие. Использование титрованных и стандартизированных препаратов позволяет получать хорошую воспроизводимость по составу и эффективности фитотерапевтических препаратов: в самых сложных и современных продуктах используются известные активные растительные ингредиенты, которые точно дозированы и представлены в фармацевтических формах, например, капсулах или таблетках. Также для лечения тревоги и депрессии доступны специфические препараты, содержащие активные ингредиенты уже перечисленные, но в точных определенных количествах. Примером является Valmane®, который содержит как единственный активный ингредиент сухой экстракт корня валерианы, рекомендованная доза 125 мг/день. Кроме уже перечисленных, особое внимание уделяется зверобою - растению, антидепрессантное действие которого известно на протяжении веков, но которое также имеет важные побочные действия; в этом случае особое значение имеет применение препаратов с известной силой и воспроизводимостью дозировки.

Часто травяные препараты добавляют с мелатонином, гормоном, участвующим в регуляции цикла сон-бодрствование, введение которого является относительно недавним. Хотя обычно его получают химическим синтезом, он воспринимается пациентами как натуральный продукт и считается особенно эффективным; существуют также препараты, содержащие в качестве активного ингредиента только мелатонин.

Однако не всегда возможно идентифицировать все активные соединения, присутствующие в растительном препарате, и приписать каждому из них биологический эффект: одновременное присутствие в одном и том же препарате нескольких веществ (часто химически похожих друг на друга) влечет за собой возможные взаимодействия между самими веществами, например, одно может благоприятствовать (или подавлять) поглощению другого, и таким образом изменить эффективность самого препарата. В этом случае говорят о синергии. Включающие несколько активных ингредиентов композиции коммерчески доступны, например, под названием соминекс (включающий страстоцвет, валериану и краегус), Сонга найт (экстракт валерианы 120 мг, экстракт Melissa 80 мг), Neurapas (зверобой, например, 240 мг, страстоцвет, например, 128 мг, валериана, например, 112 мг).

В журнальной статье Adrian L. Lopresti et al. (Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental vol. 29, n. 6 (2014), pages 517-527), предлагается систематический обзор полных клинических исследований, касающихся шафрана и депрессии; в частности, анализируются шесть проведенных ранее исследований.

В журнальной статье Heather Ann Hausenblas et al. (J. of integrative medicine, vol. 11, n. 6 (2013), pages 377-383), выполняется мета-анализ опубликованных рандомизированных контролируемых испытаний, в которых проверяется действие добавления шафрана на симптомы депрессии у субъектов с депрессивными расстройствами.

В работах Andreatini R. et al. (Medicinal & Aromatic Plants Abstracts, Scientific Publishers, New Delhi - India, vol. 25, n. 5 (2003)), и Abascal K. et al. (Alternative and Complementary Therapies vol. 10, n. 6 (2004) pages 309-315), описывается применение экстрактов различных успокоительных трав, включая валериану, для лечения различных состояний, таких как тревога и паника.

В работе Kimura K. et al. выполняется исследование для оценки влияния L-теанина на стресс и тревогу (Kimura K. et al., Biological Psychology vol. 74, n. 1 (2007), pages 39-45).

Заявка на патент Соединенных Штатов US 2006246129 относится к композиции, включающей, среди прочего, экстракт валерианы и L-теанин, для лечения расстройств сна.

Наконец, в заявке на патент Китая CN 104758490 описывается средство традиционной китайской медицины для лечения тиннитуса, вызванного стрессом или депрессией, которое включает, среди других экстрактов, также экстракты шафрана и валерианы.

Сущность изобретения

Теперь обнаружено неожиданное синергетическое действие между некоторыми активными растительными экстрактами, традиционно используемыми в фитотерапии: композиция, включающая экстракт валерианы, шафрана и теанина, показывает значительную эффективность при лечении тревоги и депрессивных состояний и последующее улучшение качества сна. Эффективность также возрастает, когда к смеси трех фитотерапевтических продуктов добавляют фитиновую кислоту, компонент, обычно присутствующий во многих растениях, но о фитотерапевтической эффективности которого до настоящего времени было неизвестно.

Подробное описание изобретения

Изобретение относится к смеси по меньшей мере трех растительных экстрактов в пропорциях, меняющихся в определенных пределах, и предпочтительно анализируемых на содержание в них активных ингредиентов:

- а) препарата валерианы (*Valeriana officinalis*), предпочтительно в форме сухого экстракта с известным титрованием на валериановые кислоты,
- б) шафрана (*Crocus sativus* L.) предпочтительно в форме сухого порошка с известным титрованием на сафраналь или на кроцин;
- с) декофеинизированного чая (*Camelia sinensis*), препарата с пониженным содержанием теина в форме сухого листа или сухого порошка или экстракта, предпочтительно с известным титрованием на L-теанин.

В отдельном воплощении вместо чайного листа или его экстракта композиция может включать L-теанин в форме чистого активного ингредиента. В одном воплощении композиция заключена в капсулы или таблетки или другую фармацевтическую форму, подходящую для обеспечения перорального введения точной дозы активных ингредиентов. В отдельном воплощении композиция по изобретению включена в таблетки с желудочно-резистентным покрытием. В другом воплощении композиция растворена в воде или в нетоксичном растворителе, таком как, например, этанол или глицерин, необязательно в смеси с водой, например, в водной смеси, содержащей больше 50% этанола или глицерина.

В указанную выше композицию могут быть добавлены эксципиенты, такие как лубриканты, наполнители, корригенты и подслащающие вещества, дезинтеграторы и другие полезные компоненты, в зависимости от технологии получения.

На самом деле отмечено, что сбалансированная композиция из смешанных вместе трех ингредиентов особенно эффективна при лечении тревожных состояний (тревога, панические атаки), депрессии и при способствовании естественному и расслабляющему сну. Как поясняется в следующих далее примерах, смесь из трех компонентов имеет больший эффект с точки зрения силы (эффективность в связи с дозой) и воспроизводимости (число субъектов с положительной реакцией) по сравнению с применением одних компонентов и по сравнению с другими смесями активных ингредиентов, известных как расслабляющие или снотворные.

Смесь может включать три продукта как в форме лекарственных средств, в частности, в виде сухого порошка, так и в форме экстрактов, таких как сухой экстракт или жидкий экстракт; в отдельном воплощении изобретение относится к смешиванию экстрактов или лекарственных средств, имеющих определенные титры. В результате экстракты дозируются не на основе коэффициента экстракции, как при традиционном использовании, а на основе титрования активного ингредиента: такая практика обработки влечет за собой дополнительные затраты на анализ, но позволяет получить хорошую стандартизацию конечного продукта и, следовательно, хорошую воспроизводимость его эффективности.

Например, авторы изобретения ссылаются на содержание валериановых кислот, семейства соединений, характеризующих валериану и ее экстракты, для того, чтобы соотнести количество сырья, которое будет использоваться в композиции. В случае препаратов на основе чая вместо теина авторы изобретения ссылаются на содержание L-теанина, малоизвестной аминокислоты, которая, как полагают, ответственна за расслабляющее действие; в традиционном напитке этот эффект контрастирует с присутствием теина (кофеина), известного стимулятора. Для дозирования препаратов шафрана авторы изобретения ссылаются на сумму основных активных ингредиентов кроцина, сафранала и пикрокроцина; эта величина считается презентативной для концентрации и качества препарата шафрана.

В отдельном воплощении изобретение относится к смеси мелкодисперсных порошков и включенной в грануляты, капсулы или таблетки:

грануляты особенно показаны, когда желательно локализованное всасывание в слизистой полости рта без участия желудка и кишечника;

шипучие гранулы или шипучие таблетки предпочтительны для введения активных ингредиентов в суспензии или растворе, в то время как порошки предварительно разводят в воде;

капсулы или таблетки используются, когда желательно всасывание в кишечнике, или для того, чтобы скрыть вкус препарата;

таблетки с покрытием используются, когда желательно защитить активные ингредиенты от кислой среды желудка, когда желательно отсроченное или пролонгированное высвобождение или для того, чтобы скрыть вкус препарата.

Во всех этих случаях используются эксципиенты для адаптации свойств смеси активных ингредиентов к специфической технологии получения препарата.

В другом воплощении композицию по изобретению составляют в виде раствора или суспензии активных ингредиентов в воде, этиловом спирте, глицерине или смеси указанных растворителей. Этот препарат дает возможность более точного и индивидуального введения через дозировку числа капель для приема; капли можно растворить в воде или принимать без разбавления, в частности, когда желательно локализованное всасывание в слизистой оболочке полости рта.

В других воплощениях в композицию по изобретению добавляют другие активные ингредиенты,

полезные для стимулирования сна и/или в терапии тревоги и депрессии, такие как, например, мелатонин, 5-гидрокситриптофан, экстракты ромашки, зверобоя, липы, боярышника, мака, или другие лекарственные средства, или подобные растительные экстракты. В другом воплощении в композицию по изобретению добавляют другие полезные активные ингредиенты, такие как, например, витамины, в частности, витамины группы В, конкретнее витамины из группы фолатов.

В отдельном воплощении к смеси трех активных компонентов добавляют источник фитиновой кислоты (правильнее называемого гексафосфатом инозитола или гексафосфатом миоинозитола или IP6), компонента, присутствующего во многих растительных источниках, включая пищевые или терапевтические. Его можно обнаружить во всех растительных клетках, главным образом в виде соли (кальция, магния или железа). Фактическая фитиновая кислота часто сопровождается другими подобными продуктами, например, пентафосфатом, тетрафосфатом инозитола и т.п.: поэтому авторы изобретения ссылаются на фитаты как семейство продуктов.

Содержание фитиновой кислоты в лекарственных средствах и растительных пищевых продуктах может существенно изменяться как на основании агрономических параметров (тип и сорт растения, почва для выращивания, время сбора и т.д.), так и в зависимости от последующей переработки: например, стадии сбора, сушки, мацерация в воде или растворителях, обработки кислотами, ферментация могут привести к резкому снижению содержания фитатов из-за активации фитатов или просто термокислотной деградации. В композиции по изобретению используются препараты, например, пищевая мука, особенно богатая фитиновой кислотой (соевая, миндальная, рисовая, пшеничная мука), или соли гексафосфата инозитола, например, моно-, наона- или додеканатриевые соли, или даже титрованный водный раствор; во всех случаях авторы изобретения ссылаются на содержание гексафосфата миоинозитола (IP6).

На сегодняшний день неизвестно о фитотерапевтической или питательной активности фитиновой кислоты и ее солей, они не описаны в Фармакопеях и не рассматриваются как продукты, интересные для травяных композиций или фитотерапии; в частности, они не действуют на нервную систему.

Теперь неожиданно обнаружено, что присутствие фитиновой кислоты (или ее солей), добавленной к смеси валерианы, чая и шафрана, описанной выше, повышает эффективность продукта. Следовательно, возможно получение биологического эффекта с пониженными дозами травяных экстрактов, как описано в следующих далее примерах.

Пример 1.

Получают смесь следующего состава:

порошок валерианы 600 г;

порошок шафрана 5 г;

порошок декофеинированного чая 1500 г.

Для валерианы используют порошок корня, титруемый до 100 ч/млн валериановых кислот, для шафрана используют порошок из рыльцев, титруемый до 200 ч/млн активных ингредиентов, для чая используют декофеинированный препарат в растворимом порошке с содержанием L-теанина 0,2%. Порошки тщательно перемешивают в сухом состоянии и затем подвергают измельчению и просеиванию на сите с проволочной сеткой 500 микрон, затем хранят в непрозрачной пластиковой банке. Смесь разделяют на дозы для введения.

Пример 2.

Получают смесь следующего состава:

сухой экстракт валерианы 60 г;

порошок шафрана 5 г;

порошок декофеинированного чая 1500 г.

Для валерианы используют сухой экстракт, титруемый до 0,8% валериановых кислот, для шафрана используют препарат, титруемый на активные ингредиенты до 3,5%, известный на рынке под названием affron®, для чая используют декофеинированный растворимый порошок с общим содержанием L-теанина 20 г.

Порошки тщательно перемешивают, измельчают и просеивают, как описано в примере 1, затем хранят в непрозрачной пластиковой банке.

Пример 3.

Получают смесь следующего состава:

сухой экстракт валерианы 60 г;

порошок шафрана 5 г;

чистый L-теанин 104 г.

Для валерианы используют сухой экстракт, титруемый до 0,8% валериановых кислот, для шафрана используют препарат, титруемый до 3,5%, коммерческий, под названием affron®. Вместо чая используют чистый теанин в форме порошка с титром >95%.

Порошки тщательно перемешивают, измельчают и просеивают, как описано выше, затем хранят в непрозрачной пластиковой банке.

Пример 4.

Получают смесь следующего состава:

сухой экстракт валерианы 60 г;

порошок шафрана 5 г;

чистый L-теанин 104 г;

инозитол-гексафосфат натрия 100 г.

Для валерианы используют сухой экстракт, титруемый до 0,8% валериановых кислот, для шафрана используют препарат, титруемый до 3,5%. Коммерческий инозитол-гексафосфат натрия и теанин добавляют в указанных количествах. Порошки тщательно перемешивают, измельчают и просеивают, как описано выше, затем хранят в непрозрачной пластиковой банке.

Пример 5.

Получают смесь следующего состава:

сухой экстракт валерианы 90 г;

порошок шафрана 5 г;

чистый L-теанин 100 г;

миндальная мука 600 г.

Для валерианы, шафрана и теанина используют препараты, перечисленные в предыдущем примере; как источник гексафосфата инозитола используют миндальную муку с содержанием 8% в IP6.

Порошки тщательно перемешивают, измельчают и просеивают, как описано выше, затем хранят в непрозрачной пластиковой банке.

Пример 6.

К 100 г смеси порошков из примера 3 добавляют 235 мг соли глюкозамина и (6R)-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты, доступной коммерчески под названием Кватерфолик®, и затем тщательно перемешивают.

Пример 7.

К 100 г смеси порошков из примера 4 добавляют 150 мг соли глюкозамина и (6R)-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты, доступной коммерчески под названием Кватерфолик®, и затем тщательно перемешивают.

Пример 8.

К 100 г смеси порошков из примера 4 добавляют 185 мг чистого мелатонина и затем тщательно перемешивают.

Пример 9.

К 100 г смеси порошков из примера 4 добавляют 100 г дрожжей, обогащенных S-аденозилметионином, и затем тщательно перемешивают.

Пример 10.

К 100 г смеси порошков из примера 3 добавляют 200 г соли S-аденозилметионина и фосфата инозитола, известной на рынке как SAMphyt®, и затем тщательно перемешивают.

Пример 11.

Получают смесь следующего состава:

сухой экстракт валерианы 60 г;

порошок шафрана 5 г;

L-теанин 104 г;

водный раствор фитиновой кислоты 300 мл;

дистиллированная вода q.b. до 1000.

Порошкообразные компоненты добавляют к примерно 700 мл дистиллированной воды, перемешивая до получения желтого раствора, и затем добавляют 50% водный раствор фитиновой кислоты как источник гексафосфата инозитола. Смесь хорошо перемешивают и доводят до требуемого объема. Смесь распределяют в емкости из темного стекла, снабженные крышкой-капельницей.

Пример 12.

Композицию, описанную в примере 3, проверяют в испытаниях *in vitro* с имитацией всасывания в желудочно-кишечном тракте с использованием модели кишечного эпителия типа Caco-2 в клетках в ячейке (well cells). Модель позволяет протестировать водный раствор активных ингредиентов и оценить их распределение по обе стороны мембраны, состоящей из клеток Caco-2, рассеянных в непрерывном монослое: анализируемый раствор помещают на апикальную сторону, соответствующую *in vivo* просвету кишечника. Активные ингредиенты могут мигрировать на базолатеральную сторону мембраны, соответствующую *in vivo* ткани кишечника, снабжаемой кровью. Оценивают концентрацию активных ингредиентов по обе стороны мембраны через определенные промежутки времени с помощью анализа ВЭЖХ. Образец исходного раствора хранят вне испытательной ячейки при тех же pH и температурных условиях, чтобы оценить возможную спонтанную деградацию активного ингредиента (эталона) в те же интервалы времени. По окончании эксперимента убеждаются в целостности мембраны наблюдением под микроскопом; эксперимент повторяют, если мембрана повреждена.

Полученные результаты приводятся ниже в табл. 1. Концентрация активного ингредиента в базолатеральном отделении ячейки приводится выраженной в виде процента от начальной концентрации, введенной с апикальной стороны. Полная проницаемость мембраны включает равное распределение РА по обеим сторонам, соответствуя величине 50% с базолатеральной стороны. В любом эксперименте повреждение мембраны не обнаруживается.

Таблица 1

Имитированное всасывание в кишечном тракте активных ингредиентов композиции 3

Время (мин)	0	15	30	60	120
Сафраналь	0	14	28	36	45
Валериановые кислоты (сумма)	0	5	11	20	28
L-Теанин	0	24	36	45	50

Как видно из результатов в таблице, описанные препараты позволяют *in vitro* всем активным ингредиентам проходить со стороны введения (апикальной) на базолатеральную сторону, пересекая интактную мембрану кишечника; *in vivo* это соответствует всасыванию активных ингредиентов при энтеральном введении (капсула, мягкая капсула, таблетка, таблетка с устойчивым в желудке покрытием или подобное).

Пример 13.

Повторяют испытание, описанное в предыдущем примере, с использованием композиции примера 4; получают результаты, приведенные в табл. 2.

Таблица 2

Имитированное всасывание в кишечном тракте активных ингредиентов композиции 4

Время (мин)	0	15	30	60	120
Сафраналь	0	22	35	40	48
Валериановые кислоты (сумма)	0	14	24	38	40
L-Теанин	0	32	44	50	50

Присутствие фитиновой кислоты (гексафосфата инозитола, IP6) в виде моновалентной соли дополнительно повышает всасывание активных ингредиентов, причем без повреждения кишечной мембраны: как можно видеть, сравнивая данные в табл. 2 с данными в табл. 1, всасывание происходит быстрее и полнее в случае всех введенных активных ингредиентов.

Пример 14.

Композицию, описанную в примере 6, проверяют в испытаниях с имитацией всасывания в ротовой полости *in vitro* с использованием модели эпителия восстановленной слизистой оболочки полости рта НОЕ (Human Oral Epithelium) SkinEthic в клетках в ячейке. Действуют, как описано в примере 12, оценивая концентрацию активных ингредиентов с апикальным и базолатеральным отделением с установленными временными интервалами. Для контроля спонтанной деградации и целостности мембраны действуют так, как описано в примере 12. Полученные результаты приводятся в таблице ниже. Повреждения мембраны не обнаруживают ни в одном эксперименте.

Таблица 3

Имитированное всасывание в кишечном тракте активных ингредиентов композиции 6

Время (мин)	0	5	10	20
Сафраналь	0	25	35	42
Валериановые кислоты (сумма)	0	22	30	40
L-Теанин	0	28	42	50

Как видно из результатов в таблице, описанная композиция показывает *in vitro* быстрое прохождение всех активных ингредиентов со стороны введения (апикальной) на базолатеральную сторону, пересекая интактную НОЕ мембрану; *in vivo* это соответствует всасыванию активных ингредиентов при высвобождении в месте введения (стик-пакет (stick pack), растворимый гранулят, сублингвальная таблетка, раствор или тинктура, конфета, жевательная резинка и т.п.).

Пример 15.

Композицию, описанную в примере 11, проверяют в испытаниях с имитацией всасывания в ротовой полости, как описано в примере 14; получают приведенные далее результаты.

Таблица 4

Имитированное всасывание в кишечном тракте активных ингредиентов композиции 11

Время (мин)	0	5	10	20
Сафраналь	0	32	44	50
Валериановые кислоты (сумма)	0	28	33	42
L-Теанин	0	39	48	50

Присутствие гексафосфата миоинозитола (в виде натриевой соли) дополнительно повышает всасы-

вание активных ингредиентов, причем без повреждения оболочки полости рта: как можно видеть, сравнивая данные в табл. 4 с данными в табл. 3, в присутствии фитиновой кислоты всасывание происходит быстрее и полнее в случае всех введенных активных ингредиентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения тревоги и/или депрессии и/или паники, включающая
 - a) шафран (*Crocus sativus* L.) в форме сухого порошка и
 - b) валериану (*Valeriana officinalis*) в форме сухого экстракта, и
 - c) декофеинизированный чай (*Camelia sinensis*) в форме сухого экстракта или L-теанин в форме порошка.
2. Композиция по п.1, причем *Valeriana officinalis* находится в форме сухого экстракта, имеющего титрование на валериановые кислоты.
3. Композиция по п.1 или 2, причем шафран находится в форме порошка, предпочтительно с титрованием на кроцин, сафраналь и пикрокроцин.
4. Композиция, включающая любую композицию по пп.1-3, в которую добавлен источник гексафосфата инозитола.
5. Композиция по п.4, отличающаяся тем, что источник гексафосфата инозитола добавлен в виде его водорастворимой соли, предпочтительнее в виде натриевой соли.
6. Композиция по п.4 или 5, отличающаяся тем, что указанным источником гексафосфата инозитола является фитиновая кислота, предпочтительно в водном растворе.
7. Композиция по п.4 или 5, отличающаяся тем, что указанным источником гексафосфата инозитола является миндальная мука, предпочтительно с титрованием на гексафосфат инозитола.
8. Фармацевтический препарат для перорального применения, включающий композицию по любому из пп.1-7, причем указанная композиция находится в форме порошка.
9. Фармацевтический препарат по п.8, причем указанный фармацевтический препарат находится в форме стик-пакета (stick-pack), капсулы, мягкой капсулы, таблетки, таблетки с покрытием, шипучей таблетки, растворимой во рту таблетки, гранулята, шипучего гранулята.
10. Фармацевтический препарат, включающий композицию по любому из пп.1-7, для высвобождения в ротовой полости одного или нескольких активных ингредиентов, входящих в группу, включающую L-теанин, кроцин, пикрокроцин, сафраналь, валериановые кислоты, причем указанный фармацевтический препарат находится в форме стик-пакета (stick-pack), растворимого во рту гранулята, сублингвальной таблетки, жевательной резинки, конфеты.
11. Фармацевтический препарат, включающий раствор одной из композиций по любому из пп.1-7 в фармацевтически приемлемом растворителе.
12. Фармацевтический препарат по п.11, в котором растворитель содержит воду.
13. Фармацевтический препарат по любому из пп.8-12, титрованный на содержание кроцина, пикрокроцина и сафраналья, валериановых кислот и L-теанина, предпочтительно не содержащий кофеина и теобромину.
14. Фармацевтический препарат в жидкой или твердой форме для лечения тревоги и/или депрессии и/или паники, включающий композицию по любому из пп.1-7.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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