



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 128706

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61P 13/12 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

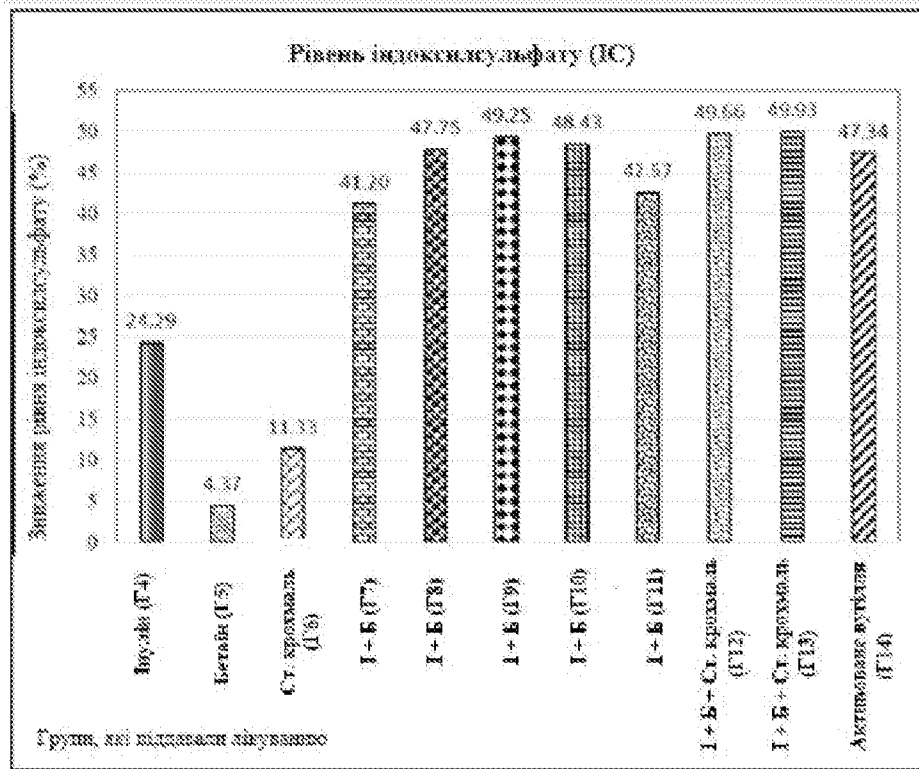
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2021 05402	(72) Винахідник(и): Ш'ям Анкіт (IN), Чунчха Альпеш (IN)
(22) Дата подання заявки: 25.01.2021	(73) Володілець (володільці): ФРІМЛАЙН ПРАЙВІТ ЛІМІТЕД, 5th Floor-511, Iscon Elegance, Nr. Circle P, Nr. Jain Temple, Prahlad, Nagar Cross Road, Ahmedabad 380015, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 03.10.2024	(74) Представник: Вулих Марина Михайлівна, реєстр. №2
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 202021003641	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: FR 2851425 A1, 27.08.2004 METZLER-ZEBELI BARBARA U ET AL. Effects of betaine, organic acids and inulin as single feed additives or in combination on bacterial populations in the gastrointestinal tract of weaned. ARCHIVES OF ANIMAL NUTRITION. 2009.Vol. 63. No. 6. P. 427 - 441 WO 02/056710 A1, 25.07.2002 US 2019/350226 A1, 21.11.2019 DAVID O. MCGREGOR ET AL. Betaine supplementation decreases post-methionine hyperhomocysteinemia in chronic renal failure. KIDNEY INTERNATIONAL. 2002. Vol. 61. No. 3, P. 1040 - 1046 WO 2019/005422 A1, 03.01.2019
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 27.01.2020	
(33) Код держави-учасниці IN Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	
(41) Публікація відомостей про заявку: 21.09.2022, Бюл.№ 38	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 02.10.2024, Бюл.№ 40	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/IB2021/050538, 25.01.2021	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ КІЛЬКОСТІ УРЕМІЧНИХ ТОКСИНІВ, ЗВ'ЯЗАНИХ З БІЛКОМ**(57) Реферат:**

Винахід стосується композиції для зменшення кількості уремічних токсинів, зокрема уремічних токсинів, зв'язаних з білком, при хронічній хворобі нирок (ХХН), де вказана композиція включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей.

UA 128706 C2



Фиг. 1

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Цей винахід стосується композиції/препарату для зменшення кількості уремичних токсинів, зв'язаних з білком, при хронічній хворобі нирок (ХХН). Зокрема, цей винахід стосується фармацевтичної композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей для зменшення кількості уремичних токсинів, зв'язаних з білками. Ця заявка також надає різні варіанти композиції/препарату та способи їх отримання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

В останні два десятиріччя знову виник інтерес до уремичного синдрому. Уремичний синдром можна розглядати як неадекватне виведення та подальше накопичення органічних продуктів, які за нормальних умов метаболізуються або виводяться нирками у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН).

Уремичний синдром є результатом поступового погіршення функції нирок, що призводить до накопичення органічних продуктів життєдіяльності. Ці продукти життєдіяльності зазвичай називають "уремичними токсинами" або "уремичними затриманими розчинними речовинами". Взагалі, зв'язані з білком уремичні токсини утворюються в результаті метаболізму амінокислот у кишківнику.

При ХХН приплив сечовини та інших затриманих токсинів змінює мікробіом кишківника. Зменшується кількість корисних бактерій, які виробляють коротколанцюгові жирні кислоти, незамінні поживні речовини для епітелію товстої кишки, при одночасному збільшенні кількості бактерій, які виробляють уремичні токсини, такі як індоксил сульфат (ІС), р-крезилсульфат (ПКС) та триметиламін-N-оксид (ТМАО).

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) дуже поширені у пацієнтів із ХХН. Смертність від серцево-судинних захворювань є причиною приблизно половини всіх смертей серед хворих на ХХН. Уремичні токсини, зв'язані з білком, пов'язані з прогресуванням ХХН, є незалежними факторами ризику серцево-судинних захворювань як у пацієнтів, які не перебувають на діалізі, так і у пацієнтів, що перебувають на ньому.

У цей час існує п'ять різних уремичних кишкових токсинів, які пов'язані з серцево-судинними захворюваннями та смертністю при ХХН, а також при іншій токсичності кінцевих органів: індоксилсульфат (ІС), індол-3 оцтова кислота (ІОК), р-крезилсульфат (ПКС), триметиламін-N-оксид (ТМАО) та фенілацетилглутамін (ФАГ).

ПКС та ІС – головні уремичні токсини, зв'язані з білком, які, як повідомляється, не тільки зменшують проліферацію ендотелію, але й інгібують механізми відновлення ендотелію. Крім того, все більше доказів свідчить про те, що вони є важливим показником ускладнень з боку серцево-судинної системи, інфікування та смертності від усіх інших причин у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі. Однак, існує також значний зв'язок між вмістом ПКС у сироватці крові та серцево-судинними захворюваннями у пацієнтів із ХХН. Схоже, що ПКС та ІС є новим і важливим сурогатним маркером у пацієнтів із ХХН.

Існуюче лікування та недоліки:

Були докладені зусилля для розуміння механізмів, відповідальних за таку уремичну токсичність, та для розробки методів лікування, які можуть зменшити негативний вплив уремичних токсинів. Альтернативним способом зниження їх рівня у плазмі є зменшення їх вироблення.

Були розроблені методи діалізу для розділення елементів у розчині шляхом дифузії крізь напівпроникну мембрану (дифузійне транспортування розчиненої речовини) по градієнту концентрації. Гемодіаліз дозволяє пацієнтам із ХХН, у яких відмовили нирки, залишатися живими протягом більш тривалого періоду, а поява діалізої терапії стала благою звісткою для багатьох пацієнтів. Лікування шляхом гемодіалізу використовує кров пацієнта для видалення з пацієнта продуктів життєдіяльності, токсинів та зайвої води. Однак, якщо не буде проведено трансплантації нирки, діалізу терапію, яка тягне за собою хронічні ускладнення, такі як свербіж та анемія, слід продовжувати протягом усього життя, що спричиняє значні психічні та фізичні навантаження у пацієнтів. Часто повідомляється, що накопичення уремичних речовин в організмі пов'язане з розвитком діалітичних ускладнень, і тому постає проблема, як швидко і значним чином зменшити шкідливі речовини, які неможливо вивести з організму повністю або в достатній мірі за допомогою діалізу. Ще одним недоліком гемодіалізу є необхідність використання антикоагулянта в процесі лікування, що неминує може збільшити ризик внутрішніх крововиливів. Що ще важливіше, при ХХН навіть при застосуванні гемодіалізу уремичні токсини, зв'язані з білком, не можуть виводитися нирками і накопичуються в плазмі. Крім того, діаліз дуже дорогий, незручний, часозатратний і може іноді викликати один або кілька побічних ефектів. При успішній трансплантації нирки пацієнт може вести більш нормальний спосіб життя з меншими витратами у довгостроковій перспективі. Однак також існують великі витрати,

пов'язані з операцією з трансплантації, періодом відновлення та постійною потребою в ліках проти відторгнення. Крім того, часто бракує прийнятних донорів.

Серед інших можливих методів, одним з ефективних способів лікування ХХН було визнано дієтотерапію або дієтичне харчування. Крім того, дієта з низьким вмістом білка часто розглядається як можливий дієтичний підхід до зменшення концентрації уремичних токсинів у сироватці крові. Однак у кількох дослідженнях припускається, що неповноцінне харчування при дієтах з низьким вмістом білка у пацієнтів з ХХН має ще більший ризик.

На додаток до вищезазначеного також були зроблені спроби видалити уремичні токсини у хворих на ХХН шляхом адсорбції таких токсичних речовин у шлунково-кишковому тракті активованим вугіллям. Однак воно також адсорбує ферменти, вітаміни, мінеральні речовини тощо. Крім того, лікування активованим вугіллям характеризується високою добовою кількістю таблеток, що приймаються пацієнтом, і пов'язане з запорами та шлунково-кишковими розладами.

З огляду на вищезгадані недоліки та побічні ефекти, пов'язані з традиційними методами лікування, бажано розробити композицію, яка не тільки ефективно зменшить кількість уремичних токсинів, зв'язаних з білком, але й позбавить пацієнтів з ХХН будь-яких побічних ефектів. Крім того, також бажано мати композицію/препарат, що є економічно вигідними та ефективними для пацієнтів усіх вікових груп.

Одним з можливих засобів пригнічення вироблення таких розчинених речовин (уремичних токсинів) є збільшення споживання харчової клітковини. Термін "клітковина" включає різноманітні вуглеводи та споріднені з ними речовини, стійкі до перетравлення в тонкому кишківнику. Мікроби товстої кишки можуть розщеплювати клітковину на коротколанцюгові жирні кислоти, які забезпечують організм енергією і сприяють росту мікробів. Збільшення обсягів доставки клітковини до товстої кишки може призвести до споживання амінокислот мікробами для росту, а не для перетворення в уремичні розчинені речовини. Крім того, клітковина може змінювати мікробну популяцію товстої кишки таким чином, щоб зменшити вироблення небажаних розчинених речовин. Клітковина також може зменшити транзитний час для мікробного метаболізму у товстій кишці.

Харчова клітковина, така як інулін, може відігравати особливу роль при захворюваннях нирок, оскільки потенційно вона може зменшити вироблення мікробами товстої кишки уремичних розчинів, отриманих з білка, без обмеження споживання білка. Імовірно, клітковина може впливати на вироблення азотистих розчинених речовин, забезпечуючи енергією мікроби товстої кишки. Інулін також є типом олігосахариду, який називається фруктаном. Фруктани – це ланцюжок молекул фруктози (цукру), зв'язаних разом. Інулін ферментується бактеріями, які нормалізують роботу товстої кишки, і вважається пребіотиком. Інулін та олігофруктоза мають нижчу калорійність, ніж типові вуглеводи, оскільки вони не перетравлюються кишковими ферментами людини. Таким чином, інулін та олігофруктоза проходять через рот, шлунок та тонкий кишківник, не метаболізуючись. Кілька досліджень показують, що майже весь спожитий інулін або олігофруктоза потрапляють в товсту кишку, де вони повністю ферментуються мікрофлорою товстої кишки, що призводить до збільшення використання амінокислот тирозину та триптофану, що призводить до зменшення вироблення р-крезилу та індолів.

Бетаїни – це повністю N-метильовані амінокислоти. Бетаїни – це натуральні продукти, які відіграють важливу роль як у метаболізмі рослин, так і тварин. Бетаїн, також відомий як гліцинбетаїн або триметилгліцин, є похідною гліцину, в якій три метильні групи зв'язані з атомом азоту молекули гліцину. Бетаїн має біполярну структуру і включає декілька хімічно активних метильних груп, і тому може віддавати її при реакціях, каталізованих ферментами. Бетаїн бере участь у метаболізмі гомоцистеїну. Висока концентрація гомоцистеїну у крові викликає підвищений ризик серцево-судинних захворювань. Рівень загального гомоцистеїну у плазмі крові (tHcy) підвищується при зниженні функції нирок, і більше 80 % людей із термінальною стадією ниркової недостатності страждають на гіпергомоцистеїнемію. Бетаїн використовується, серед іншого, як кормова добавка та як добавка для покращення врожаю сільськогосподарських культур у стресогенних умовах, а також у косметичній, фармацевтичній та харчовій промисловості.

Рівень техніки, що має відношення до винаходу:

Патент [CN1504229] розкриває імунний порошок, що виводить токсини, для лікування уремії, який включає корінь астрагалу, корінь аралії китайської, кореневище білого атрактилодесу, корінь шавлії багатокореневої, коринф рожевий і ревень виду *rheum officinale*.

Публікація [WO2005056040] стосується лікування від уремичних токсинів *in vivo* при захворюваннях нирок або їх дисфункції з використанням ферментів, що переробляють уремичні

токсини. Розкрита композиція може містити один, два або більше ферментів, що переробляють уремичні токсини, такі як уреаза, уриказа або креатиніназа.

Патент [EP2754446] розкриває композицію пробіотики для зменшення кількості уремичних токсинів. Розкрита в ньому композиція пробіотики включає: принаймні один з *Lactobacillus plantarum* BCRC 12251, *Lactobacillus paracasei* BCRC 12188, *Streptococcus thermophilus* BCRC 13869 та *Enterococcus faecalis*. Зазначена композиція може бути використана для видалення уремичних токсинів з крові, таких як уремичні токсини, зв'язані з білком.

Патент [CN104740611] розкриває композицію традиційної китайської медицини для лікування уремії, що містить ліофілізований порошок поліпептидного гормону мозку, молочай простертий, *fructus psoraleae* та полин волосоподібний. Зазначена композиція нетоксична, не має побічних ефектів та ефективна для послаблення уремії.

Патент [US20160051600] розкриває використання желатинової суміші пробіотиків та пребіотиків із синергетичною симбіотичною дією для лікування хронічного захворювання нирок, для зменшення концентрації уремичних токсинів, поліпшення ниркової функції пацієнта зі збільшенням сечовини, креатиніну, сечової кислоти, р-крезолів або індолів у крові. Документ розкриває желатинову суміш пробіотиків і пребіотиків, що включає воду, тростинний цукор, глюкозу в рідкому стані, білковий елемент, ксантанову камедь, пребіотичну клітковину рослинного походження, вітаміни, екстракт насіння цитрусових, лимонну кислоту, яблучну кислоту, біфідобактерії, лактобактерії, барвник, який являє собою суміш дрібного порошкоподібного пігменту з водою та ароматизатором.

З наведеного вище та рівня техніки випливає, що хоча існують варіанти зниження рівня уремичних токсинів, включаючи уремичні токсини, зв'язані з білком, при ХХН, проте багато таких варіантів лікування пов'язано з неприємними чи шкідливими побічними ефектами. Отже, все ще існує потреба у композиціях/препаратах, які зменшують кількість уремичних токсинів, зв'язаних з білком, у пацієнтів із ХХН без будь-яких побічних ефектів у людей чи тварин, що супроводжуються хорошою переносимістю при ефективній дозі та хорошим профілем безпеки.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У цьому винаході було виявлено, що зменшення кількості уремичних токсинів, зв'язаних з білком, у пацієнтів із ХХН (людей або тварин) без будь-яких побічних ефектів, що супроводжуються хорошою переносимістю при ефективній дозі та хорошим профілем безпеки, досягається шляхом введення стабільної композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію інуліну з бетаїном.

Відповідно у цій заявці надаються композиції/препарати для зменшення кількості уремичних токсинів, зв'язаних з білком.

У кращому аспекті ця заявка пропонує фармацевтичні композиції/препарати для зменшення уремичних токсинів, пов'язаних з білком, при хронічній хворобі нирок (ХХН).

Комбінація інуліну та бетаїну згідно з цим винаходом здатна забезпечити безпечну фармацевтичну композицію/препарат з посиленням та/або синергетичним ефектом у порівнянні із застосуванням окремо інуліну або бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей для зменшення уремичних токсинів, пов'язаних з білком, при ХХН.

Цей винахід забезпечує фармацевтичні композиції/препарати, що включають синергетичну комбінацію інуліну або його фармацевтично прийнятних солей та бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей.

Одним з варіантів цього винаходу є забезпечення композиції/препарату для зменшення уремичних токсинів, зв'язаних з білком, при ХХН, де зазначена композиція/препарат включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей.

Ще один варіант цього винаходу полягає у забезпеченні композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей для зменшення кількості зв'язаних з білком уремичних токсинів, таких як р-крезилсульфат (PKC) та індоксилсульфат (IC), при ХХН.

Інший варіант цього винаходу полягає у забезпеченні створення фармацевтичної композиції/препарату, що включає комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей в оптимізованому та/або раціонально вибраному синергетичному співвідношенні.

Також одним із варіантів цього винаходу є забезпечення дозування у прийнятній лікарській формі, що включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей для зменшення кількості уремичних токсинів, зв'язаних з білком, при ХХН.

Ще одним варіантом цього винаходу є забезпечення прийнятного режиму дозування композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх

фармацевтично прийнятних солей для зменшення кількості уремичних токсинів, зв'язаних з білком, при ХХН.

У кращому варіанті здійснення цей винахід забезпечує фармацевтичні композиції/препарати, що включають синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей разом з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

В одному варіанті здійснення композиція/препарат згідно з цим винаходом додатково включає стійкий крохмаль, омега-3 жирну кислоту, коротколанцюгову(-і) жирну(-і) кислоту(-и) (КЛЖК) або їх комбінацію.

В іншому варіанті цей винахід забезпечує композицію, що включає інулін або його фармацевтично прийнятні солі, бетаїн або його фармацевтично прийнятні солі та додаткові активні компоненти, вибрані зі стійкого крохмалю, омега-3 жирної кислоти, коротколанцюгової(-их) жирної(-их) кислоти (кислот) (КЛЖК) або їх комбінації.

У кращому варіанті здійснення цей винахід забезпечує створення фармацевтичних композицій/препаратів, що включають синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей з додатковими активними компонентами, вибраними зі стійкого крохмалю, омега-3 жирної кислоти, коротколанцюгової(-их) жирної(-их) кислоти (кислот) (КЛЖК) разом з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

У ще одному кращому варіанті цей винахід забезпечує будь-яку прийнятну лікарську форму для композиції/препарату згідно з цим винаходом. Бажано, щоб композиція/препарат згідно з цим винаходом виготовлялися у пероральній лікарській формі.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фіг. 1: Вплив тестової композиції/препарату на рівень індоксилсульфату (ІС) порівняно з контрольною групою пацієнтів, уражених хронічною нирковою недостатністю, викликану нефректомією 5/6 ниркової тканини.

Фіг. 2: Вплив тестової композиції/препарату на рівень р-крезилсульфату (ПКС) порівняно з контрольною групою пацієнтів, уражених хронічною нирковою недостатністю, викликану нефректомією 5/6 ниркової тканини.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Хоча можливі різні модифікації та альтернативні форми винаходу, конкретні варіанти його здійснення детально описані в розділі прикладів нижче. Слід, однак, розуміти, що винахід не обмежується конкретними розкритими формами, а навпаки охоплює всі модифікації, еквіваленти та альтернативи, що підпадають під обсяг винаходу.

Також слід розуміти, що вся термінологія, яка використовується в цій заявці, призначена лише для опису конкретних варіантів здійснення і не має на меті жодним чином обмежувати винахід або його обсяг.

Якщо не визначено інакше, усі використані тут технічні та наукові вирази мають те значення, яке зазвичай вкладає в ці вирази фахівець у галузі техніки, до якої належать варіанти здійснення винаходу.

При описі та заявленні варіантів здійснення цього винаходу буде використана наступна термінологія відповідно до визначень, викладених нижче, які відомі в рівні техніки.

Форми однини, виражені артиклями "a", "an" та "the", включають посилання на множину, якщо контекст чітко не вказує на інше.

Якщо не зазначено інше, усі відсотки та кількості, виражені тут та в інших частинах опису, слід розуміти як відсотки маси. Наведені кількості базуються на активній масі матеріалу.

Термін "композиція" включає фармацевтичні композиції, нутрицевтичні композиції, композиції дієтичних добавок, лікарські композиції, композиції харчових добавок, харчові продукти спеціального медичного призначення та будь-які інші прийнятні композиції.

Термін "препарат" включає фармацевтичні препарати, нутрицевтичні препарати, препарати у формі дієтичних добавок, лікарські препарати, препарати у формі харчових добавок, харчові продукти спеціального медичного призначення та будь-які інші прийнятні препарати. Терміни "композиція" і "препарат" використовуються як взаємозамінні, якщо контекст не вимагає іншого.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятні солі" позначає ті солі, які в межах обґрунтованої медичної оцінки придатні для використання при контакті з тканинами людей і тварин без проявів зайвої токсичності, подразнення, алергічної реакції, тощо, і є співмірними з раціональним співвідношенням користі/ризiku. Зокрема, термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується відносно нетоксичних, неорганічних та органічних кислотно-адитивних солей сполук, а також сольватів, кокристалів, поліморфів, похідних солей, тощо.

Цей винахід призначений для фармацевтичної композиції/препарату, що включає синергетичну комбінацію інуліну або його фармацевтично прийнятних солей та бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей для зменшення кількості уремичних токсинів, зв'язаних з

білком, таких як р-крезилсульфат (ПКС) та індоксилсульфат (ІС), при хронічній хворобі нирок (ХХН). Стосовно цього винахідники провели обширні дослідження разом із доклінічними дослідженнями та виявили, що комбінація інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей забезпечує синергетичний ефект щодо зменшення кількості уремічних токсинів, зв'язаних з білком, таких як ПКС та ІС, при ХХН.

Деякі дослідження з рівня техніки показують вплив інуліну на зниження концентрації ІС та ПКС у плазмі крові при ХХН. Однак роль бетаїну у зменшенні кількості уремічних токсинів, зв'язаних з білком, таких як ІС та ПКС, при ХХН ще не відома. Крім того, не повідомлялося про ефекти композиції/препарату згідно з цим винаходом, що включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей, яка різко/значно сприяє зменшенню кількості уремічних токсинів, зв'язаних з білком.

Синергетична комбінація цього винаходу може забезпечити безпечну фармацевтичну композицію/препарат, що включає інулін з бетаїном або їх фармацевтично прийнятні солі з посиленням та/або синергетичним ефектом для зменшення кількості зв'язаних з білком уремічних токсинів при ХХН порівняно із застосуванням інуліну або бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей окремо.

В межах цього винаходу тепер було виявлено, що синергетична комбінація/препарат інуліну з бетаїном або їх фармацевтично прийнятними солями мають неочікувані та особливо сприятливі ефекти. Це робить їх зокрема придатними для зменшення кількості зв'язаних з білком уремічних токсинів при ХХН.

Інулін можна приймати в будь-якій придатній формі. Більш того, інулін можна вибрати з його фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів, поліморфів або похідних. Зокрема, у цьому винаході використовують складний ефір інулін-пропіонату (ЕІП), збагачений олігофруктозою інулін, інулін сульфат або інулін.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає інулін або його фармацевтично прийнятні солі, де кількість інуліну або його фармацевтично прийнятних солей у композиції/препараті згідно з цим винаходом становить щонайменше 90 % маси композиції. В іншому варіанті здійснення кількість інуліну або його фармацевтично прийнятних солей у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом менше або дорівнює 99 % маси композиції. Ще в одному варіанті здійснення кількість інуліну або його фармацевтично прийнятних солей, що можна використовувати у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом, коливається від 90 до 99 % маси композиції/препарату. В іншому варіанті здійснення кількість інуліну або його фармацевтично прийнятних солей коливається від 90 до 95 % маси композиції. В іншому варіанті здійснення кількість інуліну або його фармацевтично прийнятних солей коливається від 95 до 99 % маси композиції.

В іншому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає інулін або його фармацевтично прийнятні солі, де кількість інуліну або його фармацевтично прийнятних солей у композиції/препараті згідно з цим винаходом становить щонайменше 1 г на одиницю дози. В іншому варіанті здійснення композиція/препарат згідно з цим винаходом містить менше 20 г або 20 г інуліну або його фармацевтично прийнятних солей на одиницю дози. Ще в одному варіанті здійснення кількість інуліну або його фармацевтично прийнятних солей, що можна використовувати у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом, коливається від 1 г до 20 г на одиницю дози. У кращому варіанті здійснення кількість інуліну або його фармацевтично прийнятних солей коливається від 5 г до 20 г на одиницю дози. У кращому варіанті здійснення споживання інуліну або його фармацевтично прийнятних солей становить приблизно від 1 до 20 г на день.

Композиція цього винаходу також включає бетаїн у синергетичній комбінації з інуліном, де бетаїн може брати участь у метаболізмі гомоцистеїну. Бетаїн можна приймати в будь-якій прийнятній формі. Зокрема, бетаїн можна вибрати з його фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів, поліморфів або похідних. Зокрема, бетаїн може бути у гігроскопічній або негігроскопічній формі. Зокрема, бетаїн може бути у формі моногідрату, безводній формі, у формі гліцинбетаїну або його фармацевтично прийнятних солей, наприклад, бетаїну гідрохлориду.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом містить бетаїн або його фармацевтично прийнятні солі, де кількість бетаїну у композиції/препараті згідно з цим винаходом становить щонайменше 0,5 % маси композиції. В іншому варіанті здійснення кількість бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей у композиції/препараті згідно з цим винаходом менше або дорівнює 10 % маси композиції. Ще в одному варіанті здійснення композиція/препарат згідно з цим винаходом включає бетаїн або

його фармацевтично прийнятні солі в раціонально вибраній кількості від 0,5 до 10 % маси композиції. В іншому варіанті здійснення кількість бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей коливається від 0,5 до 5 % маси композиції. В іншому варіанті здійснення кількість бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей коливається від 5 до 10 % маси композиції.

В іншому варіанті здійснення, фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає бетаїн або його фармацевтично прийнятні солі, де кількість бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей у композиції/препараті згідно з цим винаходом становить щонайменше 1 мг на одиницю дози. В іншому варіанті здійснення композиція/препарат згідно з цим винаходом містить менше 1000 мг або 1000 мг бетаїну, або його фармацевтично прийнятних солей на одиницю дози. Ще в одному варіанті здійснення кількість бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей, що можна використовувати у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом, коливається від 1 до 1000 мг на одиницю дози. У кращому варіанті здійснення кількість бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей коливається від 1 мг до 1000 мг на одиницю дози. У кращому варіанті здійснення споживання бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей становить приблизно від 1 мг до 1000 мг на день.

Ще в одному варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом містить синергетичну комбінацію інуліну або його фармацевтично прийнятних солей у діапазоні від 90 до 99 % маси композиції та бетаїну або його фармацевтично прийнятних солей в діапазоні від 0,5 до 10 % маси композиції.

Композиція/препарат згідно з цим винаходом використовує бетаїн або його фармацевтично прийнятні солі у комбінації з інуліном або його фармацевтично прийнятними солями для забезпечення синергетичного ефекту та посилення впливу інуліну або його фармацевтично прийнятних солей на зниження кількості уремичних токсинів, зв'язаних з білком, при ХХН. В іншому варіанті здійснення композиція/препарат згідно з цим винаходом використовує інулін або його фармацевтично прийнятні солі у комбінації з бетаїном або його фармацевтично прийнятними солями в раціонально оптимізованому співвідношенні (мас./мас.) від 1:0,006 до 1:0,111 для синергетичного зменшення рівня уремичних токсинів, зв'язаних з білком, при ХХН.

У кращому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

Ще в одному варіанті здійснення композиція/препарат згідно з цим винаходом додатково містить інші активні компоненти, такі як стійкий крохмаль, омега-3 жирну кислоту, коротколанцюгову(-і) жируа(-і) кислоту(-и) (КЛЖК) або будь-яка їх комбінація.

Ще в одному варіанті здійснення композиція/препарат згідно з цим винаходом включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей з додатковими активними компонентами та фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. Додаткові активні компоненти, такі як стійкий крохмаль, омега-3 жирна кислота, коротколанцюгова(-і) жирна(-і) кислота(-и) (КЛЖК) або будь-яка їх комбінація, можуть ще більше посилити ефект синергетичної комбінації інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей.

У кращому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей зі стійким крохмалем. В іншому бажаному варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей зі стійким крохмалем та фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

В одному варіанті здійснення кількість стійкого крохмалю, яке можна використовувати у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом, коливається від 0,8 до 9 % маси композиції/препарату.

В іншому варіанті здійснення кількість стійкого крохмалю, що можна використовувати у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом, коливається від 0,5 г до 20 г на одиницю дози. У кращому варіанті здійснення кількість спожитого стійкого крохмалю становить від 0,5 г до 20 г на день.

У кращому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей з омега-3 жирною кислотою. В іншому бажаному варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей з омега-3 жирною кислотою і фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

В одному варіанті здійснення омега-3 жирна кислота може бути альфа-ліноленовою кислотою (АЛК), ейкозапентаєноюю кислотою (ЕПК), докозагексаєноюю кислотою (ДГК) або їх комбінацією. У кращому варіанті здійснення кількість омега-3 жирної кислоти, яку можна використовувати у фармацевтичній комбінації/препараті згідно з цим винаходом, коливається від 0,89 до 9 % маси композиції/препарату.

У кращому варіанті здійснення кількість омега-3 жирної кислоти, яку можна використати у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом, коливається від 100 мг до 3 г на одиницю дози. У кращому варіанті кількість спожитої омега-3 жирної кислоти становить від 100 мг до 3 г на добу.

У кращому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей з КЛЖК або їх фармацевтично прийнятними солями. В іншому кращому варіанті здійснення фармацевтична композиція/препарат згідно з цим винаходом включає синергетичну комбінацію інуліну та бетаїну або їх фармацевтично прийнятних солей з КЛЖК та фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

В одному варіанті здійснення КЛЖК являють собою лінійні або розгалужені органічні монокарбонові кислоти C1-C5, такі як оцтова, пропіонова, масляна та ізовалеріанова кислоти. Фармацевтично прийнятні солі КЛЖК включають пропіонат натрію, маслянокислий натрій тощо, але не обмежуються ними. В іншому варіанті здійснення КЛЖК можна використовувати у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом в діапазоні від 0,8 до 8,2 % маси композиції/препарату.

У кращому варіанті здійснення кількість КЛЖК, що може бути використано у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом, коливається від 150 мг до 3 г на одиницю дози. У кращому варіанті здійснення кількість спожитої КЛЖК становить приблизно від 150 мг до 3 г на добу.

Ще в одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції/препарати згідно з цим винаходом готують/надають у будь-якій прийнятній формі для введення, такої як тверда та рідка лікарська форма. Тверда лікарська форма включає пероральну лікарську форму, таку як порошок, таблетка, капсула, тверда капсула, наповнена рідиною або твердою речовиною, м'яка капсула, пігулка, пакетик, гранула, тощо. Рідка лікарська форма включає пероральну лікарську форму, таку як розчин, суспензія, емульсія, сироп та ін.

Використовуваний тут термін "допоміжна речовина" або "прийнятна допоміжна речовина" означає фармакологічно неактивний компонент. Допоміжні речовини, які є корисними для одержання фармацевтичної композиції/препарату за цим винаходом, загалом є безпечними та нетоксичними. Посилання на допоміжну речовину стосується як одної, так і декількох таких допоміжних речовин. Допоміжні речовини, що обробляються одночасно, також охоплюються обсягом цього винаходу. Ще в одному варіанті здійснення композиції/препарату згідно з цим винаходом включає фармацевтично прийнятні речовини-носії/зв'язуючі речовини/розріджувачі або допоміжні речовини для отримання бажаної композиції/препарату або лікарської форми. Під "фармацевтично прийнятними речовинами-носіями/зв'язуючими речовинами/розріджувачами або допоміжними речовинами", що використовуються в заявці, маються на увазі без обмеження будь-які ад'юванти, речовини-носії, підсолоджувачі, смакові добавки (підсилювачі смаку), розріджувачі, консерванти, барвники, поверхнево-активні речовини, зволожуючі речовини, диспергуючі агенти, суспендуєчі речовини, комплексоутворюючі речовини, стабілізатори, ізотонічний агент, розчинник, емульгатор, інкапсулюючий агент, полімери, покривний агент, віск, інкапсулюючі полімерні системи доставки. Допоміжні речовини можуть також включати антиадгезиви, антиоксиданти, зв'язуючі речовини, модифікатори pH, розчинники, покриття, добавки для пресування, дезінтегруючі агенти, пом'якшувачі, наповнювачі, плівкоутворювачі, ароматизатори, ковзні речовини (речовини, що перешкоджають злежуванню і утворенню грудок), змашувальні речовини, консерванти, сорбенти, речовини, що перешкоджають злежуванню, харчові добавки, або гідратні води.

У кращому варіанті здійснення фармацевтично прийнятні допоміжні речовини є смаковими добавками та підсолоджувачами.

Підсолоджувачі включають, але без обмежень, лактитол, мальтит, маніт, сорбітол, сахарозу, ксиліт, ацесульфам калію, алітам, аспартам, пресований цукор, кондитерський цукор, декстрозу, еритритол, фруктозу, гліцерин, гліцин, ізомальт, глюкозний сироп, мальтозу, неогесперидин дигідроалкон, неотам, сахарин, сахарин натрію, цикламат натрію, сукралозу, тагатозу, тауматин, трегалозу тощо. Кількість підсолоджувача у фармацевтичній композиції/препараті, що використовується у цьому винаході, знаходиться в діапазоні приблизно від 0,01 до 1 % маси композиції/препарату.

Смакова добавка, що використовується, може включати прийнятні для перорального застосування натуральні або синтетичні смакові добавки, натуральні есенції, екстраговані есенції, ефірні олії або їх суміш, не обмежуючись, адипіною кислотою, н-бутиллактатом, кондитерським цукром, денатонію бензоатом, дибутиловим себакатом, етилацетатом, етиллактатом, етилмальтолом, етилваніліном, етилцелюлозою, фумаровою кислотою, лейцином, яблучною кислотою, мальтолом, ментолом, метіоніном, глутаматом натрію, фосфорною кислотою, пропіоною кислотою, ацетатом натрію, лактатом натрію, пропіонатом натрію, винною кислотою, тимолом, триетилцитратом, ваніліном, ваніллю, ананасом, фруктовим асорті, бананом, апельсином, гераніолом, есенцією герані, ефірною олією евкаліптолу, мигдальною олією, фруктовими ароматизаторами, медом тощо. Кількість смакової добавки у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом використовується в діапазоні від 0,01 до 3 % маси композиції/препарату.

Розріджувач вибирається з мікрокристалічної целюлози, лактози (зневодненої/моногідрату/для сухих спреїв), крохмалю, порошку целюлози, силіфікованої мікрокристалічної целюлози, альгіну 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, гліцерил пальмітостеарату, ізомальту, каоліну, лактитолу, карбонату магнію, оксиду магнію, мальтодекстрину, мальтози, манітолу, середньоланцюгових тригліцеридів, полідекстрази, поліметакрилатів, симетикону, альгіну натрію, хлориду натрію, сорбітолу, стерилізованого кукурудзяного крохмалю, сахарози, цукрової крупки, сульфобутилового ефіру β-циклодекстрину, тальку, трагакантової камеді, трегалози, ксиліту або подібних. Кількість розріджувача у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом коливається від 0 до 10 % маси композиції/препарату.

Зв'язуюча речовина вибирається з гіпромелози, 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 І типу, гідроксietилцелюлози, гідроксietилметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, лактози, рідкої глюкози, низькозаміщеної гіпромелози, алюмосилікату магнію, мальтодекстрину, мальтози, метилцелюлози, мікрокристалічної целюлози, пектину, полоксамеру, полікарбофілу, полідекстрази, поліетиленоксиду, поліметакрилатів, повідону, альгіну натрію, стеаринової кислоти, сахарози, олії соняшникової, трикапріліну, вітаміну Е поліетиленгліколю сукцинату, зеїну або подібних. Кількість зв'язуючої речовини у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом коливається від 0 до 10 % маси композиції/препарату.

Дезінтегруючий агент вибирається з кроскармелози натрію, кросповідону, карбоксиметилцелюлози (натрію/кальцію), натрію крохмальгліколяту, альгінової кислоти, альгіну кальцію, целюлози порошкоподібної, хітозану, діоксиду кремнію колоїдного, кукурудзяного крохмалю, докузату натрію, гліцину, гуарової камеді, низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози, алюмосилікату магнію, метилцелюлози, мікрокристалічної целюлози, полакриліну калію, повідону, альгіну натрію, попередньо клейстеризованого крохмалю або подібних. Кількість дезінтегруючого агента у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом коливається від 0 до 10 % маси композиції/препарату.

Змащувальна речовина вибирається зі стеарату магнію, стеарату цинку, стеарату кальцію, моностеарату гліцерину, гліцерилбегенату, гліцерилпальмітостеарату, гідрогенізованої рицинової олії, олії рослинної гідрогенізованої І типу, легкої мінеральної олії, лаурилсульфату магнію, середньоланцюгових тригліцеридів, мінеральної олії, міристинової кислоти, пальмітинової кислоти, полоксамерів, поліетиленгліколю, бензоату натрію, хлориду натрію, лаурилсульфату натрію, стеарилфумарату натрію, стеаринової кислоти, тальку, бензоату калію і подібних. Кількість змащувальної речовини у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом коливається від 0 до 5 % маси композиції/препарату.

Ковзна речовина вибирається із діоксиду кремнію колоїдного, тальку, трикальційфосфату, целюлози порошкоподібної, оксиду магнію, силікату магнію, трисилікату магнію або подібних. Кількість ковзної речовини у фармацевтичній композиції/препараті згідно з цим винаходом коливається від 0 до 5 % маси композиції/препарату.

Покриттєвий шар для композиції/препарату цього винаходу вибирається з плівкового покриття, ізолюючого покриття або ентєросолюбїльного покриття. Загальна кїлькїсть агента покриття у фармацевтичній композиції/препараті згїдно з цим винаходом коливається від 0 до 10 % маси композиції/препарату.

5 Агент для ізолюючого покриття вибирається з Instamoistshield (гїдроксипропїлметилцелюлоза, полїетїленгліколь, тальк, дїоксид титану, етилцелюлоза), желатину, коповїдону, гїдроксїетїлцелюлози, етилцелюлози, ванїліну, гїдроксипропїлцелюлози, гуарової камедї, малеїнової кислоти, гїпромєлози, полїметакрилатів, метилцелюлози або подїбних. Кїлькїсть агента для ізолюючого покриття у фармацевтичній композиції/препараті згїдно з цим винаходом коливається від 0 до 3,0 % маси композиції/препарату.

10 Агент для ентєросолюбїльного покриття вибирається з Instacoat EN HPMC P (гїдроксипропїлметилцелюлоза фталат, полїетїленгліколь, дїоксид титану, червоний оксид залїза), метакрилатного сополїмеру, шелаку, альгїнату натрію, ацетїлтрибутилцитрату, карбомерів, ацетатфталату целюлози, гуарової камедї, гїпромєлози ацетатсукцинату, гїпромєлози фталату, полїметакрилатів, полївінілацетату фталату, хлориду калїю, гліцерину, Sureteric, трибутилцитрату, триетїлцитрату, триолеїну, бїлого бджолиного воску, зєїну, ацетатфталату целюлози з етилцелюлозою, хїтозану, гїдроксипропїлцелюлози або подїбних. Кїлькїсть агента для ентєросолюбїльного покриття у фармацевтичній композиції/препараті згїдно з цим винаходом коливається від 0 до 10,0 % маси композиції/препарату.

20 Агент для плївкового покриття вибирається з Instacoat Universal (гїдроксипропїлметилцелюлоза, полїетїленгліколь, тальк, дїоксид титану), гуарової камедї, гїпромєлози, повїдону, гїдроксипропїлцелюлози, ацетату целюлози, полїдекстрози, етилцелюлози, метилцелюлози, желатину, гліцерину, мальтодекстрину або подїбних. Кїлькїсть агента для плївкового покриття у фармацевтичній композиції/препараті згїдно з цим винаходом коливається від 0 до 3,0 % маси композиції/препарату.

25 Розчинник вибирають з води, спирту, ізопропїлового спирту, пропїленгліколю, мїгдальної олії, бензилового спирту, бензилбензоату, бутилєнгліколю, дїоксиду вуглецю, рицинової олії, кукурудзяної (маїсової) олії, олії бавовняної, дїбутилфталату, дїетїлфталату, дїметилового ефіру, альбумїну, дїметїлфталату, дїметїлсульфоксиду, дїметїлацетамїду, етилацетату, етиллактату, етілолеату, гліцерину, глікофурулу, ізопропїлмїристату, ізопропїлпальмїтату, легкої мїнеральної олії, середньоланцюгових тригліцеридів, метил-лактату, мїнеральної олії, моноетаноламїну, октилдодеканола, оливкової олії, арахїсової олії, полїетїленгліколю, полїоксїлу 35 рицинової олії, пропїленкарбонату, піролїдону, сафлорової олії, кунжутної олії, соєвої олії, соняшникової олії, триацетину, трикапрїліну, триетаноламїну, триетїлцитрату, триолеїну, водозмїшувальних розчинників або подїбних. Кїлькїсть розчинника у фармацевтичній композиції/препараті згїдно з цим винаходом використовується у достатньому об'ємі.

30 Солюбілізуєчий агент вибирається з полїсорбату 80, лаурилсульфату натрію, воску аніоноактивного емульгувального, гліцерину, воску неїонного емульгувального, гліцерилу моноолеату, фосфолїпїдів, алкїлових ефірів полїоксїетїлену, полїоксїетїленових похїдних рицинової олії, складних полїоксїетїленових ефірів сорбіту і жирної кислоти, полїоксїетїлен стеаратів, полїоксїгліцеридів, складних ефірів сорбітану, триетїлцитрату, вітамїну Е полїетїленгліколю сукцинату, мїкрокристалїчної целюлози, карбоксиметилцелюлози натрію, дїетаноламїну, етіленгліколю пальмїтостеарату, моностеарату гліцерину, гїпромєлози, гїпромєлози ацетату сукцинату, лецитину, алкїлових ефірів полїетїлену, оксиду алюмїнію, полї(метилвінілового ефіру/ малеїнового ангїдрїду), карбонату кальцію, кросповїдону, циклодекстрїнів, фруктози, гїдроксипропїл-бетадексу, олеїлового спирту, повїдону, хлориду бензалконїю, хлориду бензетонїю, бензилового спирту, бензилбензоату, цетїлпірїдинїю хлориду, мєглюмїну, поліоксамєру, піролїдону, бїкарбонату натрію, стеаринової кислоти, сульфобутилового ефіру β-циклодекстрїну, трикапрїліну, триолеїну, докузату натрію, гліцину, спирту, самоемульгуючого гліцерилмоноолеату, катїонного бензетонїї хлориду, цетрїмїду, ксантанової камедї, лауринової кислоти, мїристїлового спирту, бутилпарабену, етилпарабену, метилпарабену, пропїлпарабену, сорбінової кислоти або подїбних. Кїлькїсть солюбілізуєчого агента у фармацевтичній композиції згїдно з цим винаходом коливається від 0 до 5 % маси композиції.

55 Антиоксидант вибирається із пропїлгалату, лецитину, вітамїну Е, токоферолу, сезамїну, сезамолу, сезамолїну, альфа-токоферолу, аскорбїнової кислоти, аскорбїлпальмїтату, фумарової кислоти, яблучної кислоти, метабїсульфїту натрію, бутильованого гїдроксїанїзолу (БГА), бутильованого гїдроксїтолуолу (БГТ) або подїбних. Кїлькїсть антиоксиданту у фармацевтичній композиції згїдно з цим винаходом коливається від 0 до 1 % маси композиції.

Консервант вибирається із діазолідиніл сечовини, йодопропінілбутилкарбамату, вітаміну Е (альфа-токоферолу) та його похідних, включаючи ацетат вітаміну Е (альфа-токоферолу ацетат), вітамін С (аскорбінову кислоту), бутильований гідрокситолуол (БГТ), бутильований гідроксианізол (БГА), складні ефіри п-гідроксibenзойної кислоти, етилпарабен, пропілпарабен, 5 бутилпарабен або подібні. Кількість консерванту у фармацевтичній композиції згідно з цим винаходом коливається від 0 до 1 % маси композиції.

В другому варіанті здійснення допоміжні речовини присутні в кількості, достатній для одержання придатної композиції/препарату або лікарської форми.

Активні компоненти, присутні у композиції/препараті, можна використовувати у найбільш 10 прийнятному фізичному стані для виробництва придатної форми для введення. Композиція згідно з цим винаходом переважно призначена для перорального введення, і кращою формою є тверда або рідка форма. Для виробництва цих твердих форм, зокрема порошку або гранул у формі пакетика або для наповнення капсул або таблеток, компоненти, які перебувають у рідкому стані, можуть бути належним чином адаптовані для одержання твердих форм. 15 Наприклад, оскільки масляна кислота є рідиною, можна використовувати тверду сіль цієї кислоти, таку як, наприклад, бутират кальцію, бутират натрію, пропіонат натрію або бета-гідроксибутират або можна наносити саму кислоту на тверду підкладку з інертного матеріалу відомим методом сухого розпилення або адсорбцією. В якості твердої підкладки можна використовувати допоміжні речовини, які зазвичай використовуються для одержання порошків 20 або гранул, таких як, наприклад, пектин, моносахаридний та полісахаридний цукор, альгірати, мікрокристалічна целюлоза, аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль, клейстеризований крохмаль, похідні алкілу або похідні гідроксиалкілу целюлози з низькою, середньою та високою в'язкістю, монопротонні та поліпротонні мінеральні солі, циклодекстрин, алкілциклодекстрин, гідрокси-алкілциклодекстрин, піролідони чи їх похідні, монокарбонів органічні солі та/або 25 складні ефіри, полікарбонів органічні солі та/або складні ефіри, неорганічні підкладки, наприклад, колоїдний діоксид кремнію, тальк та органічні і неорганічні іонообмінні смоли. Для отримання порошку з рідини подрібнення здійснюється шляхом сушіння суспензії рідкої масляної кислоти та твердої підкладки методом сухого розпилення, або масляна кислота адсорбується на одній із вищезазначених підкладок

30 Деякі приклади композицій згідно з цим винаходом описані нижче:

Композиція/Препарат 1 – Синергетична комбінація/суміш

№ з/п	Компоненти	Кількість (мас. %)
1.	Інулін або його фармацевтично прийнятні солі	90– 99
2.	Бетаїн або його фармацевтично прийнятні солі	0.5–10

Композиція/Препарат 2 – Синергетична комбінація/суміш

№ з/п	Компоненти	Кількість (мас. %)
1.	Інулін або його фармацевтично прийнятні солі	90– 99
2.	Бетаїн або його фармацевтично прийнятні солі	0,5– 10
3	Стійкий крохмаль	0,8– 9

Композиція/Препарат 3 – Синергетична комбінація/суміш

№ з/п	Компоненти	Кількість (мас. %)
1.	Інулін або його фармацевтично прийнятні солі	90– 99
2.	Бетаїн або його фармацевтично прийнятні солі	0,5–10
3	Омега-3 жирна кислота	0,89–9

Композиція/Препарат 4 – Синергетична комбінація/суміш

№ з/п	Компоненти	Кількість (мас. %)
1.	Інулін або його фармацевтично прийнятні солі	90–99
2.	Бетаїн або його фармацевтично прийнятні солі	0,5–10
3	Коротколанцюгова жирна кислота (КЛЖК) або її фармацевтично прийнятні солі	0,8–8,2

35

Композиція/Препарат 5 – Синергетична комбінація/суміш

№ з/п	Компоненти	Кількість (мас. %)
1.	Інулін або його фармацевтично прийнятні солі	90–99
2.	Бетаїн або його фармацевтично прийнятні солі	0,5–10
3	Стійкий крохмаль	0,8–9
4	Омега-3 жирна кислота	0,89–9
5	Коротколанцюгова жирна кислота (КЛЖК) або її фармацевтично прийнятні солі	0,8–8,2

Загальний спосіб отримання препарату згідно з винаходом

Цей винахід також забезпечує спосіб отримання фармацевтичної композиції/препарату згідно з цим винаходом. Після того, як композиція згідно з цим винаходом була одержана за цією заявкою, спеціаліст у цій галузі техніки може додатково адаптувати запропонований нижче спосіб із модифікаціями, які підходять, для отримання фармацевтичних композицій/препаратів згідно з цим винаходом.

ЗАГАЛЬНИЙ ПРОЦЕС ОТРИМАННЯ:

ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА: (ЛІКАРСЬКА ФОРМА – ПОРОШОК)

1. Точно зважити всі компоненти в окремих контейнерах.

2. Просіяти попередньо зважені компоненти кожний окремо через сито № 40.

3. Змішувати всі просіяні матеріали за допомогою блендера протягом приблизно 30 хв зі швидкістю приблизно 20 об/хв і зберігати суміш у двошаровому контейнері з поліетилену, належним чином герметизувати поліетиленові пакети та зберігати пакет з діоксидом кремнію між поліетиленовими пакетами для захисту від вологості.

4. Засипати суміш, отриману у кроці 3, у пакетик або інший відповідний пакувальний матеріал.

5. На всіх етапах виробництва підтримують температуру не більше 25 °C і вологість, що складає 40 % відносної вологості.

ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА: (ЛІКАРСЬКА ФОРМА – КАПСУЛА)

1. Точно зважити всі компоненти в окремих контейнерах.

2. Просіяти попередньо зважені компоненти кожний окремо через сито № 30.

3. Змішати компоненти з кроку 2 у блендері з повільною швидкістю.

4. Просіяти попередньо зважену змащувальну речовину через сито № 40. Засипати її в блендер і запустити його.

5. Засипати і герметично закрити суміш, отриману у кроці 4, в капсульні оболонки з ГПМЦ.

6. Перенести заповнені капсули в завантажувальний лоток машини для полірування та візуального огляду, щоб видалити залишки порошку, що прилипають до капсульних оболонок.

7. На всіх етапах виробництва підтримують температуру не більше 25 °C і вологість, що складає 40 % відносної вологості.

ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА: (ЛІКАРСЬКА ФОРМА – ТАБЛЕТКА)

1. Зважити компоненти кожний окремо і просіяти через відповідне сито.

2. Змішати попередньо зважені компоненти.

3. Приготувати тісто, додавши до змішаних компонентів зв'язуючий розчин, і просіювати тісто до отримання гранул.

4. Просушувати гранули, отримані у кроці 3, до зменшення рівня сухості (LOD) до 1,3-1,7 мас. %, для отримання напівсухих гранул.

5. Просіяти напівсухі гранули, отримані у кроці 4, через відповідне сито.

6. Додати змащувальні або ковзні речовини до напівсухих гранул, отриманих у кроці 5, і спресувати гранули в таблетку.

7. Процес додатково включає приготування ізолюючого покриття та ентросоліюбильного покриття для таблеток, вкритих ентросоліюбильним покриттям, та розчину плівкового покриття для таблеток, вкритих плівковим покриттям.

8. На всіх етапах виробництва підтримують температуру не більше 25 °C і вологість, що складає 40 % відносної вологості.

ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА: (ЛІКАРСЬКА ФОРМА – РОЗЧИН)

1. Точно зважити всі компоненти в окремих контейнерах.

2. Просіяти попередньо зважені компоненти кожний окремо через сито № 40.

3. Додати всі просіяні компоненти в міксер разом з розчинником.

4. Добре змішати і продовжувати перемішувати до отримання прозорого розчину.

5. На всіх етапах виробництва підтримують температуру не більше 25 °C і вологість, що складає 40 % відносної вологості.

ПРИКЛАДИ:

Розуміється, що вищенаведені приклади є лише ілюстрацією до цього винаходу. Можуть бути зроблені деякі модифікації використовуваних складників і/або способів, при яких мету винаходу буде також досягнуто. Такі модифікації розглядаються як такі, що не виходять за межі заявленого винаходу. Наступні приклади наведені для ілюстрації фармацевтичних композицій/препаратів згідно з цим винаходом. Приклади також показують та/або демонструють ефективність або синергетичний ефект фармацевтичної композиції/препарату згідно з цим винаходом. Ці приклади не мають на меті включати всі аспекти об'єкту винаходу, розкриті в цьому документі, а скоріше ілюструють репрезентативні способи, композиції та результати. Ці приклади не мають на меті виключити еквіваленти та варіанти цього винаходу, які очевидні для фахівця в цій галузі техніки.

Приклад 1

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	88,52
2	Бетаїн	11,46
3	Смакова добавка (апельсин)	0,01
4	Підсолоджувач (ксиліт)	0,01
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 2

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	90,00
2	Бетаїн	10,00
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 3

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	95,97
2	Бетаїн	2,88
3	Смакова добавка (ваніль)	0,96
4	Підсолоджувач (сукралоза)	0,19
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 4

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	98,99
2	Бетаїн	0,99
3	Смакова добавка (фруктове асорті)	0,01
4	Підсолоджувач (сахароза)	0,01
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 5

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	99,67
2	Бетаїн	0,11
3	Смакова добавка	0,11

	(банан)	
4	Підсолоджувач (аспартам)	0,11
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 6

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	90,01
2	Бетаїн	0,90
3	Стійкий крохмаль	9,00
4	Смакова добавка (фруктове асорті)	0,09
	Кінцева маса порошку	100

5 Приклад 7

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Складний ефір інулін-пропіонату	94,07
2	Бетаїн гідрохлорид	0,94
3	Стійкий крохмаль	4,70
4	Смакова добавка (ваніль)	0,09
5	Підсолоджувач (аспартам)	0,19
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 8

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	90,01
2	Бетаїн	0,90
3	Омега-3 жирна кислота	9,00
4	Смакова добавка (апельсин)	0,09
	Кінцева маса порошку	100

10

Приклад 9

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Складний ефір інулін-пропіонату	97,86
2	Безводний бетаїн	0,93
3	Омега-3 жирна кислота	0,93
4	Смакова добавка (фруктове асорті)	0,09
5	Підсолоджувач (маніт)	0,19
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 10

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	90,66
2	Бетаїн	0,91
3	КЛЖК (маслянокислий бутират)	8,16
4	Смакова добавка (банан)	0,09
5	Підсолоджувач (сорбітол)	0,18
	Кінцева маса порошку	100

5 Приклад 11

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	98,89
2	Бетаїн	0,56
3	Смакова добавка (фруктове асорті)	0,22
4	Підсолоджувач (сахароза)	0,33
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 12

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Збагачений олігофруктозою інулін	95,45
2	Бетаїн гідрохлорид	4,09
3	Смакова добавка (апельсин)	0,18
4	Підсолоджувач (сукралоза)	0,27
	Кінцева маса порошку	100

10

Приклад 13

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	95,15
2	Бетаїн	1,90
3	Омега-3 жирна кислота	1,90
4	Стійкий крохмаль	0,95
5	Смакова добавка (банан)	0,10
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 14

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	94,34
2	Бетаїн	1,80
3	Омега-3 жирна кислота	2,70
4	КЛЖК (пропіонат натрію)	0,90
5	Смакова добавка (ваніль)	0,09
6	Підсолоджувач (сукралоза)	0,18
	Кінцева маса порошку	100

5 Приклад 15

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін сульфат	93,75
2	Гліцинбетаїн	5,09
3	Омега-3 жирна кислота	0,89
4	Смакова добавка (фруктове асорті)	0,09
5	Підсолоджувач (аспартам)	0,18
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 16

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	93,94
2	Бетаїн	1,71
3	КЛЖК (маслянокислий натрій)	1,71
4	Стійкий крохмаль	2,56
5	Смакова добавка (апельсин)	0,09
	Кінцева маса порошку	100

10

Приклад 17

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	96,40
2	Бетаїн	2,51
3	Стійкий крохмаль	0,84
4	Смакова добавка (банан)	0,08
5	Підсолоджувач (сорбітол)	0,17
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 18

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Збагачений олігофруктозою інулін	91,44
2	Гліцинбетаїн	7,48
3	КЛЖК (маслянокислий натрій)	0,83
4	Смакова добавка (фруктове асорті)	0,08
5	Підсолоджувач (ксиліт)	0,17
	Кінцева маса порошку	100

5 Приклад 19

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	94,00
2	Бетаїн	1,00
3	Стійкий крохмаль	5,00
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 20

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	91,96
2	Бетаїн	2,68
3	Омега-3 жирна кислота	5,36
	Кінцева маса порошку	100

10

Приклад 21

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін	92,00
2	Бетаїн	3,20
3	КЛЖК (маслянокислий натрій)	4,80
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 22

15

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Складний ефір інулін-пропіонату	92,88
2	Гліцинбетаїн	2,06
3	КЛЖК (пропіонат натрію)	5,06
	Кінцева маса порошку	100

Приклад 23

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Складний ефір інулін-пропіонату	94,74
2	Бетаїн гідрохлорид	1,58
3	Мікрокристалічна целюлоза рН 101	1,05
4	Натрію кроскармелоза	1,05
5	Стеарат магнію	0,53
6	Тальк	0,42
7	Стеарат цинку	0,32
8	Діоксид кремнію колоїдний	0,32
	Кінцева маса капсули	100.00

5 Приклад 24

№ з/п	Компоненти	мас. %
Інтрагранулярні компоненти		
1	Інулін сульфат	90,36
2	Безводний бетаїн	2,26
3	Мікрокристалічна целюлоза рН 101	1,66
4	Натрію кроскармелоза	1,51
Зв'язуючий розчин		
5	Гіпромелоза	1,51
6	Полісорбат 80	1,51
7	Ізопропіловий спирт	потрібна кількість
8	Вода	потрібна кількість
Екстрагранульовані компоненти		
9	Стеарат магнію	0,45
10	Тальк	0,15
11	Стеарат цинку	0,30
12	Діоксид кремнію колоїдний	0,30
	Кінцева маса капсули	100,00

Приклад 25

№ з/п	Компоненти	мас. %
Інтрагранулярні компоненти		
1	Складний ефір інулін-пропіонату	94,74
2	Гліцинбетаїн	0,74
4	Моногідрат лактози	1,05
5	Натрію крохмальгліколят	1,05
Зв'язуючий розчин		
6	Полівінілпіролідон К-30 (PVP K-30)	0,53
7	Полісорбат 80	1,05
9	Ізопропіловий спирт	потрібна кількість
10	Вода	потрібна кількість

Екстагранульовані компоненти		
11	Натрію крохмальгліколят	0,53
12	Стеарат магнію	0,16
13	Діоксид кремнію колоїдний	0,16
	Кінцева маса таблетки	100

Приклад 26

№ з/п	Компоненти	мас. %
Змішування сухих компонентів		
1	Збагачений олігофруктозою інулін	92,78
2	Бетаїн гідрохлорид	1,03
3	Мікрористалічна целюлоза рН 102	1,24
4	Кросповідон	0,62
5	Натрію кроскармелоза	0,41
6	Стеарат магнію	0,52
7	Діоксид кремнію колоїдний	0,31
Компоненти для ущільнюючого покриття		
8	InstaMoistshield	0,62
9	Ізопропіловий спирт	потрібна кількість
10	Метилендихлорид	потрібна кількість
Компоненти для ентросолюбільного покриття		
11	Instacoat EN HPMC P	2,47
12	Ізопропіловий спирт	потрібна кількість
13	Метилендихлорид	потрібна кількість
	Кінцева маса таблетки, вкритої ентросолюбільним покриттям	100,00

5 Приклад 27

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Інулін сульфат	93,46
2	Безводний бетаїн	1,87
3	Смакова добавка (ваніль)	0,37
4	Підсолоджувач (сукралоза)	0,09
5	Гліцерол	3,74
6	Консервант (метилпарабен)	0,37
7	Антиоксидант (пецитин)	0,09
8	Вода	потрібна кількість
	Кінцева маса розчину	100

Приклад 28

№ з/п	Компоненти	мас. %
1	Збагачений олігофруктозою інулін	95,24
2	Гліцинбетаїн	2,86
3	Смакова добавка (фруктове асорті)	0,19
4	Підсолоджувач (аспартам)	0,05
5	Гліцерол	1,43
6	Консервант (етилпарабен)	0,19
7	Антиоксидант (фумарова кислота)	0,05
8	Вода	потрібна кількість
	Кінцева маса розчину	100

5 Приклад 29: Дані про стабільність композицій за Прикладом 2

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	101,50 %	97,90 %	98,10 %	98,20 %	97,60 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	102,00 %	99,80 %	100,20 %	98,50 %	97,20 %

Приклад 30: Дані про стабільність композицій за Прикладом 3

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	99,60 %	98,90 %	98,60 %	98,60 %	97,90 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	102,40 %	100,20 %	99,70 %	99,30 %	98,70 %

10

Приклад 31: Дані про стабільність композицій за Прикладом 4

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	98,70 %	99,10 %	98,00 %	97,60 %	97,90 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	99,40 %	97,90 %	99,70 %	97,20 %	98,20 %

Приклад 32: Дані про стабільність композицій за Прикладом 6

15

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	99,80 %	98,30 %	97,40 %	97,20 %	98,20 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	97,50 %	98,50 %	97,40 %	98,10 %	97,50 %

Приклад 33: Дані про стабільність композицій за Прикладом 8

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	98,30 %	97,60 %	98,20 %	97,20 %	96,20 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	99,10 %	98,90 %	97,40 %	98,10 %	97,30 %
2.3	Омега-3 жирна кислота	90 % - 110 %	97,30 %	96,80 %	97,40 %	96,80 %	96,70 %

5

Приклад 34: Дані про стабільність композицій за Прикладом 10

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	97,90 %	97,20 %	98,10 %	97,30 %	96,40 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	97,20 %	98,10 %	98,20 %	97,50 %	96,80 %
2.3	КЛЖК (маслянокислий натрій)	90 % - 110 %	95,40 %	94,20 %	95,40 %	94,10 %	94,50 %

Приклад 35: Дані про стабільність композицій за Прикладом 11

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	98,30 %	97,60 %	98,20 %	97,20 %	96,20 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	97,50 %	98,50 %	97,40 %	98,10 %	97,50 %

Приклад 36: Дані про стабільність композицій за Прикладом 13

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Assay						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	96,90 %	95,60 %	96,40 %	95,20 %	96,30 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	98,10 %	97,80 %	97,30 %	96,90 %	96,50 %
2.3	Омега-3 жирна кислота	90 % - 110 %	96,40 %	95,70 %	96,10 %	95,10 %	94,70 %

Приклад 37: Дані про стабільність композицій за Прикладом 14

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	95,60 %	94,50 %	94,70 %	93,70 %	94,30 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	98,40 %	97,50 %	96,50 %	96,40 %	96,30 %
2.3	Омега-3 жирна кислота	90 % - 110 %	95,70 %	94,60 %	93,70 %	94,60 %	94,80 %
2.4	КЛЖК (пропіонат натрію)	90 % - 110 %	94,20 %	94,60 %	94,10 %	92,90 %	93,10 %

5

Приклад 38: Дані про стабільність композицій за Прикладом 16

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	95,60 %	95,10 %	96,00 %	94,60 %	94,70 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	97,30 %	96,30 %	97,30 %	96,40 %	96,40 %
2.3	КЛЖК (маслянокислий натрій)	90 % - 110 %	95,80 %	94,60 %	94,10 %	92,90 %	92,70 %

Приклад 39: Дані про стабільність композицій за Прикладом 17

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	3 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості	6 міс. 40 °C / 75 % відн. вологості	6 міс. 25 °C / 60 % відн. вологості
	Тест	Характеристика					
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	97,60 %	97,10 %	97,50 %	97,30 %	97,70 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	97,30 %	96,30 %	97,30 %	96,40 %	96,20 %

Приклад 40: Дані про стабільність композицій за Прикладом 19

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C	3 міс. 25 °C	6 міс. 40 °C	6 міс. 25 °C
	Тест	Характеристика		/ 75 % відн. вологості	/ 60 % відн. вологості	/ 75 % відн. вологості	/ 60 % відн. вологості
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	99,60 %	98,90 %	98,60 %	98,60 %	97,90 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	97,30 %	96,30 %	97,30 %	96,40 %	96,40 %

Приклад 41: Дані про стабільність композицій за Прикладом 20

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C	3 міс. 25 °C	6 міс. 40 °C	6 міс. 25 °C
	Тест	Характеристика		/ 75 % відн. вологості	/ 60 % відн. вологості	/ 75 % відн. вологості	/ 60 % відн. вологості
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	98,60 %	98,10 %	97,10 %	97,60 %	96,70 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	98,30 %	98,30 %	97,80 %	97,40 %	97,40 %
2.3	Омега-3 жирна кислота	90 % - 110 %	96,80 %	96,50 %	96,10 %	95,90 %	95,70 %

5

Приклад 42: Дані про стабільність композицій за Прикладом 21

№ з/п	Тривалість дослідження		Вихідні дані	3 міс. 40 °C	3 міс. 25 °C	6 міс. 40 °C	6 міс. 25 °C
	Тест	Характеристика		/ 75 % відн. вологості	/ 60 % відн. вологості	/ 75 % відн. вологості	/ 60 % відн. вологості
1	Опис	Білий сипучий порошок	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
2	Аналіз						
2.1	Інулін	90 % - 110 %	97,60 %	97,10 %	98,10 %	97,90 %	97,70 %
2.2	Бетаїн	90 % - 110 %	97,50 %	97,30 %	98,10 %	97,90 %	97,20 %
2.3	КЛЖК (масляно-кислий натрій)	90 % - 110 %	95,80 %	94,60 %	94,10 %	94,50 %	94,40 %

Приклад 43: Досліди на тваринах

Ефект композицій цього винаходу та інших тестових та еталонних композицій досліджувався на тваринах. Для цього дослідів проводилося вивчення захисного ефекту синергетичної комбінації або композиції/препарату, що включає інулін та інші активні компоненти, проти хронічної хвороби нирок (ХХН), викликаной нефректомією 5/6 ниркової тканини у пацюків. Були проведені наступні випробування:

Вісімдесят чотирьох (84) самок пацюків різновиду Wistar (Rattus norvegicus) розділили на 14 груп (по 6 особин на групу) і утримували у приміщенні для тварин в умовах світла/темряви, виходячи з 12-годинного циклу, при температурі та відносній вологості в межах 19-25±2° C та 30-70 % відповідно. Для підтримки відповідних умов температура та відносна вологість реєструвалися тричі на день. Усі тварини пройшли акліматизацію за мінімальний період, що склав п'ять днів. Тварин утримували в експериментальних умовах протягом не менше 30 хвилин один раз під час періоду акліматизації для зменшення стресу. Тварин були зважені у день одержання і щодня оглядалися на наявність відхилень, якщо такі були. Також велися детальні записи даних акліматизації. Пацюки утримувалися по 3 особини на клітку в чистих, стерилізованих поліпропіленових клітках. Під час повного експерименту тваринам надавався стандартний сертифікований гранульований корм для пацюків та питна вода, очищена методом зворотного осмосу, без будь-яких обмежень.

Для оцінки дієвості лікування хронічної хвороби нирок вісімдесят чотири (84) пацюки були відібрані та поділені на чотирнадцять (14) груп. Для порівняльного аналізу групи розділили на:

звичайну контрольну (Група 1 (Г1)), контрольну групу, що отримувала плацебо (Група 2 (Г2)), контрольну групу, особини якої уражені хворобою (Група 3 (Г3)), групи, що піддавали лікуванню окремими компонентами (Група 4 (Г4), Група 5 (Г5) та Група 6 (Г6), де тварини одержували відповідно інулін, бетаїн та стійкий крохмаль відповідно), групи для дослідження дії тестової композиції (Група 7 (Г7) – Група 11 (Г11) (комбінація інуліну з бетаїном при різному дозуванні), групи для дослідження дії тестової композиції Група 12 (Г12) – Група 13 (Г13) (комбінація інуліну, бетаїну та стійкого крохмалю) та групу, що приймала еталонний стандартний препарат (Група 14 (Г14)) (активоване вугілля). У Таблиці 1 представлені деталі різних груп та методів лікування, застосованих при дослідженні, де Г4–Г14 є групами, які піддавали лікуванню. Експеримент проводили протягом 3 місяців у два етапи.

Таблиця 1

№ з/п	Група	Назва групи	Кількість тварин (самок пацюків)	Доза (г/кг, перорально)
1	Г1	Звичайна контрольна група	6	Звичайна контрольна група
2	Г2	Контрольна група, що отримувала плацебо	6	Контрольна група, що отримувала плацебо
3	Г3	Контрольна група, особини якої уражені хворобою	6	Контрольна група, особини якої уражені хворобою
4	Г4	Інулін	6	Інулін (1,03 г/кг)
5	Г5	Бетаїн	6	Бетаїн (0,03 г/кг)
6	Г6	Стійкий крохмаль	6	Стійкий крохмаль (0,10 г/кг)
7	Г7	Комбінація з інуліном (інулін + бетаїн) (Прикл. 1)	6	Інулін (0,88 г/кг) + Бетаїн (0,11 г/кг)
8	Г8	Комбінація з інуліном (інулін + бетаїн) (Прикл. 2)	6	Інулін (0,93 г/кг) + Бетаїн (0,10 г/кг)
9	Г9	Комбінація з інуліном (інулін + бетаїн) (Прикл. 3)	6	Інулін (1,03 г/кг) + Бетаїн (0,03 г/кг)
10	Г10	Комбінація з інуліном (інулін + бетаїн) (Прикл. 4)	6	Інулін (1,03 г/кг) + Бетаїн (0,01 г/кг)
11	Г11	Комбінація з інуліном (інулін + бетаїн) (Прикл. 5)	6	Інулін (0,93 г/кг) + Бетаїн (0,001 г/кг)
12	Г12	Комбінація з інуліном (інулін + бетаїн + стійкий крохмаль) (Прикл. 6)	6	Інулін (1,03 г/кг) + Бетаїн (0,01 г/кг) + Стійкий крохмаль (0,10 г/кг)
13	Г13	Комбінація з інуліном (інулін + бетаїн + стійкий крохмаль) (Прикл. 7)	6	Інулін (1,03 г/кг) + Бетаїн (0,01 г/кг) + Стійкий крохмаль (0,05 г/кг)
14	Г14	Група, що приймала еталонний стандартний препарат	6	Активоване вугілля (0,62 г/кг)

Протокол лікування:

Досліджувані тварини вивчалися протягом 13-тижневого періоду дослідження та було здійснено двоступеневу хірургічну процедуру накладання лігатури та видалення нирки.

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

Другий етап: Ця процедура виконувалася через 7 днів після першого етапу. Тварини були розміщені у вентральному положенні лежачи, і паралельно середній лінії було зроблено розріз. До черевної порожнини проникли, і звільнили праву нирку від оточуючої тканини. Нирку було обережно вийнято з розрізу, а надниркову залозу було звільнено і розміщено в черевній порожнині. Ниркові кровоносні судини та сечовід були ліговані або катеризовані. Потім нирку було видалено шляхом поперечного перерізу судин і сечоводу на периферії від місця лігатури або каутеризації. Розріз шкіри був закритий скобами для рани.

Лікування: Усі групи, що піддавали лікуванню, проходили щоденну терапію протягом 13 тижнів після другої стадії операції. Збір крові та біохімічний аналіз проводили після завершення терапії всіх груп, що піддавалися лікуванню, у кінці 13-го тижня лікування.

Таблиця 2 надає короткий виклад результатів, отриманих в результаті введення "Тестової композиції/препарату", проти хронічної хвороби нирок, викликані нефректомією 5/6 ниркової тканини у пацієнтів.

Таблиця 2

Група	Назва групи	ІС		ПКС	
		Серед. знач. (мг/л)	% зниження	Серед. знач. (мг/л)	% зниження
Г1	Звичайна контрольна група	3,26	0	0,15	0
Г2	Контрольна група, що отримувала плацебо	3,16	0	0,22	0
Г3	Контрольна група, особини якої уражені хворобою	7,33	0	1,13	0
Г4	Інулін	5,55	24,29	0,84	25,66
Г5	Бетаїн	7,01	4,37	1,09	3,54
Г6	Стійкий крохмаль	6,5	11,33	1,01	10,62
Г7	Інулін + Бетаїн (Прикл. 1)	4,31	41,20	0,65	42,48
Г8	Інулін + Бетаїн (Прикл. 2)	3,83	47,75	0,55	51,33
Г9	Інулін + Бетаїн (Прикл. 3)	3,72	49,25	0,51	54,87
Г10	Інулін + Бетаїн (Прикл. 4)	3,78	48,43	0,52	53,98
Г11	Інулін + Бетаїн (Прикл. 5)	4,21	42,57	0,63	44,25
Г12	Інулін + Бетаїн + Стійкий крохмаль (Прикл. 6)	3,69	49,66	0,50	55,75
Г13	Інулін + Бетаїн + Стійкий крохмаль (Прикл. 7)	3,67	49,93	0,49	56,64
Г14	Активоване вугілля	3,86	47,34	0,56	50,44

* Всі вищевказані значення зазначені в середньому

Інтерпретація та висновок:

Оскільки є багато причин, що викликають захворювання нирок, як вказано вище в описі, існують важливі біохімічні показники, такі як індоксилсульфат (ІС) та Р-крезилсульфат (ПКС), для діагностики ХХН, при якій рівень цих показників значно зростає.

У наведеному вище дослідженні вивчалася % зниження рівня ІС та ПКС у крові для різних тестових композицій. Для нормальної контрольної групи (Г1) та контрольної групи, що отримувала плацебо (Г2), істотної різниці в рівнях ІС та ПКС у крові не спостерігалось. Порівняно з Г1 та Г2, у контрольній групі, особини якої були уражені хворобою (Г3), спостерігалось значне збільшення рівня ІС та ПКС у крові. В результаті це підтверджує, що модель хвороби була успішно відтворена у формі ХХН у всіх тварин.

Аналіз важливих біомаркерів

Виходячи з даних, зведених у Таблиці 2, можна зробити наступний висновок:

Інулін (Г4) при застосуванні окремо показав значне зниження рівнів ІС та ПКС у крові, а саме 24,29 % та 25,66 % відповідно. Але бетаїн (Г5) при застосуванні окремо не показав значного ефекту. Зниження рівнів ІС та ПКС у крові для бетаїну склало лише 4,37 % та 3,54 % відповідно, що свідчить про те, що бетаїн сам по собі не відіграє жодної ролі у зниженні рівнів ІС та ПКС у крові. Також при застосуванні стійкого крохмалю (Г6) окремо не спостерігалось клінічно значущого зниження рівнів ІС та ПКС у крові. Зниження рівнів ІС та ПКС у крові шляхом застосування стійкого крохмалю було 11,33 % та 10,62 % відповідно. Введення інуліну, бетаїну та стійкого крохмалю кожного окремо демонструє, що лише інулін можна вважати таким, що має значний вплив на зниження рівнів ІС та ПКС у крові.

У порівнянні з вищезазначеним, при одночасному або комбінованому застосуванні інуліну та бетаїну (Г7–Г11) виявлено значне зниження рівнів ІС та ПКС у крові, що становило від 41,20 % до 49,25 % та від 42,48 % до 54,87 % відповідно. Це свідчить про те, що хоча сам бетаїн не відіграє ніякої ролі у контролі рівнів ІС та ПКС, але він синергічно посилює дію інуліну, тобто комбінація інуліну та бетаїну забезпечувала синергетичний ефект у зниженні рівнів ІС та ПКС у крові. Крім того, можна побачити, що коли вводилась комбінація інуліну та бетаїну в

раціонально вибраній кількості від 90 до 99 % маси композиції для інуліну і від 0,5 до 10 % маси композиції для бетаїну, для Г8, Г9 та Г10 спостерігався значний синергетичний ефект.

Крім того, можна побачити, що коли до комбінації інуліну та бетаїну (Г12 та Г13) додавали стійкий крохмаль, спостерігалось подальше зниження рівнів ІС та ПКС у крові, що свідчить про те, що навіть стійкий крохмаль надалі сприяв синергетичному ефекту композиції цього винаходу. Ефект, отриманий при комбінації інуліну та бетаїну, такий же та/або кращий, ніж у групі, що приймала еталонний стандартний препарат (Г14), зокрема комбінація інуліну та бетаїну при їх поєднанні у раціональних кількостях показала більш значимий ефект порівняно з еталонним стандартним препаратом – активованим вугіллям. Аналогічно комбінація інуліну, бетаїну та стійкого крохмалю показала більший ефект порівняно з еталонним стандартним препаратом – активованим вугіллям.

На підставі отриманого вище результату можна зробити висновок, що тестова композиція/препарат цього винаходу, тобто комбінація інуліну та бетаїну або комбінація інуліну, бетаїну та стійкого крохмалю, демонструють синергетичний більший ефект у порівнянні з використанням компонентів кожного окремо, а лікування з використанням цих комбінацій було ефективним для контролю функцій нирок за рахунок зменшення кількості уремичних токсинів, зв'язаних з білком, таких як індоксилсульфат (ІС) та Р-крезилсульфат (ПКС).

Щодо смертності: у всіх групах (Г4-Г14) під час лікування протягом 13 тижнів не спостерігалось випадків смертності.

Висновок

На підставі експериментального дослідження, проведеного на тваринах, можна зробити висновок, що тестова композиція/препарат за цим винаходом, тобто комбінація інуліну та бетаїну та комбінація інуліну, бетаїну з додатковими активними компонентами, такими як стійкий крохмаль, були більш ефективними у зниженні уремичних токсинів, зв'язаних з білком, при ХХН та мають синергетичний ефект (Г7–Г13, особливо Г8–Г10 та Г12–Г13) у порівнянні з активними компонентами, використовуваними окремо. Зокрема, ефект, отриманий шляхом синергетичної комбінації інуліну та бетаїну або інуліну, бетаїну та додаткового(-их) активного(-их) компоненту(-ів), таких як стійкий крохмаль, показав більший ефект порівняно з еталонним стандартним препаратом – активованим вугіллям.

Тоді як винахід був описаний та проілюстрований з посиланням на певні конкретні варіанти його здійснення, фахівцям у цій 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 або 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 об'єктів і практичних застосувань цього винаходу. Отже, полагаємо, що винахід визначається обсягом заявлених пунктів формули, що наведена нижче, і що ця формула повинна тлумачитися настільки широко, наскільки це є прийнятним.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що включає комбінацію:

(а) від 90 до 99 % маси композиції інуліну або інуліну сульфату, або складного ефіру інулін-пропіонату, або збагаченого олігофруктозою інуліну та

(б) від 0,5 до 10 % маси композиції бетаїну або бетаїну гідрохлориду, або гліцинбетаїну, або безводного бетаїну,

яку використовують для зменшення кількості уремичних токсинів, зв'язаних з білком, при хронічній хворобі нирок (ХХН).

2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій композиція також включає додаткові активні компоненти, вибрані зі стійкого крохмалю, коротколанцюгової(их) жирної(их) кислоти (кислот) або їх фармацевтично прийнятних солей, омега-3 жирної кислоти або їх комбінації.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, де кількість стійкого крохмалю коливається у межах від 0,8 до 9 % маси композиції.

4. Фармацевтична композиція за п. 2, де кількість омега-3 жирної кислоти коливається у межах від 0,89 до 9 % маси композиції.

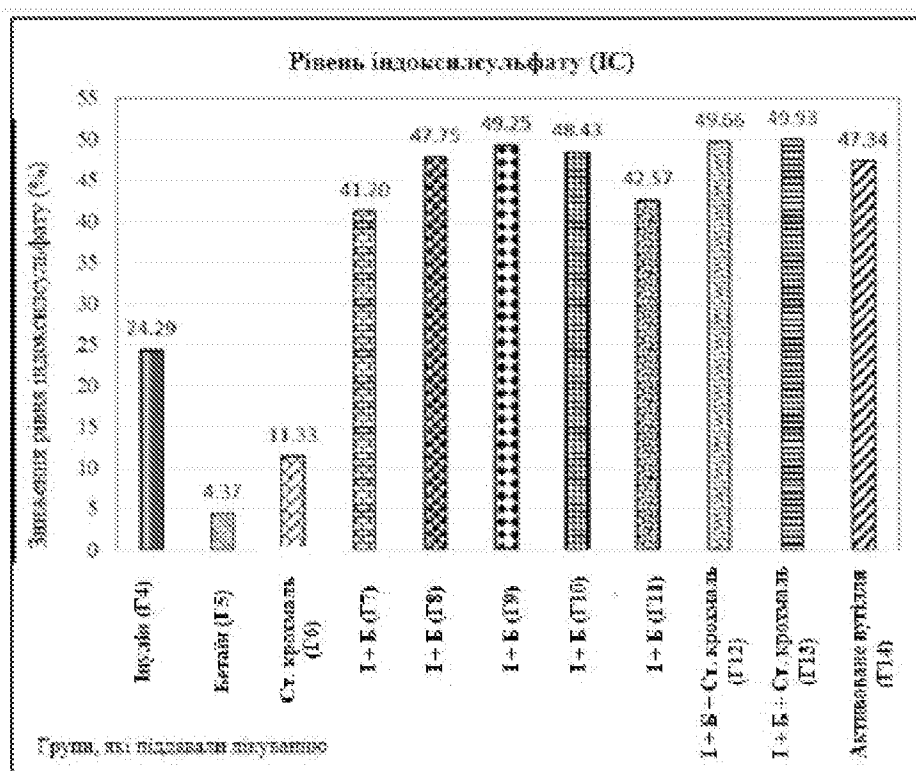
5. Фармацевтична композиція за п. 2, де кількість коротколанцюгової(их) жирної(их) кислоти (кислот) або їх фармацевтично прийнятних солей коливається у межах від 0,8 до 8,2 % маси композиції.

5 6. Фармацевтична композиція за п. 1, яка додатково включає фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

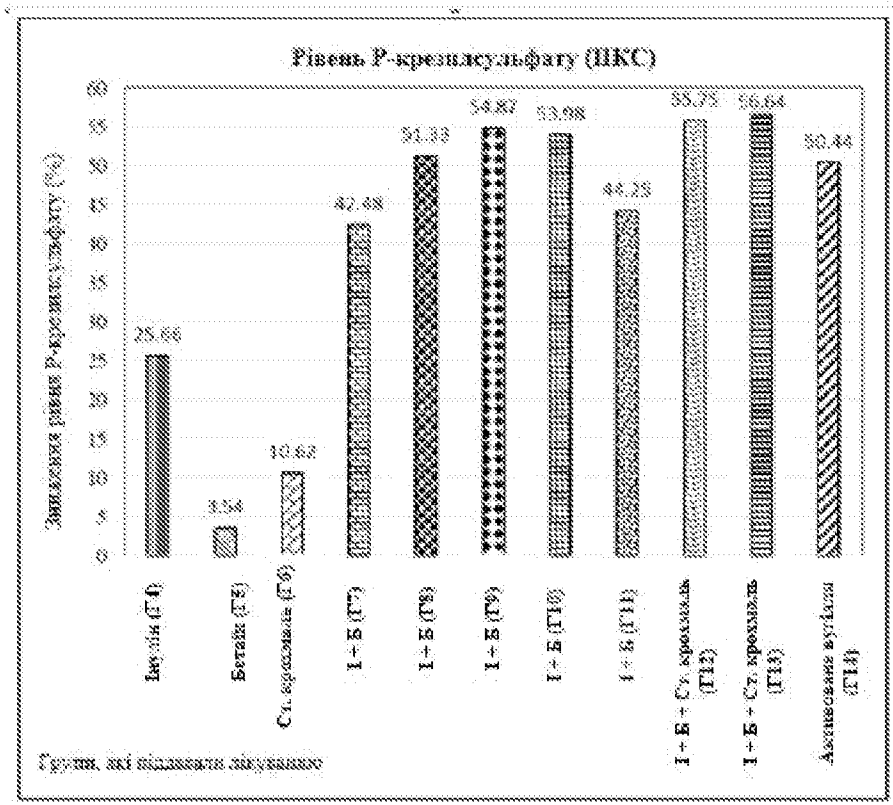
7. Фармацевтична композиція за п. 6, в якій фармацевтично прийнятні допоміжні речовини вибирають з розріджувача, дезінтегруючого агента, зв'язуючої речовини, ковзної речовини, змащувальної речовини, поверхнево-активної речовини, речовини-носія, антиоксиданту, консерванту, смакової добавки, підсолоджувача, розчинника, покривного агента,

10 солюбілізуючого агента та будь-якої їх комбінації.

8. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що композиція має форму таблетки, капсули, пакетика, пігулки, твердої капсули, наповненої рідиною або твердою речовиною, м'якої капсули, порошку, гранул, суспензії, розчину, композиції з модифікованим вивільненням, емульсії, сиропу.



Фиг. 1



Фиг. 2