

Данное изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, содержащим смесь высших первичных алифатических спиртов из 24-39 атомов углерода; по меньшей мере один другой органический компонент, выбранный из смол и пигментов, углеводов, сложных эфиров, кетонов, альдегидов и фенольных соединений; и эзетимиб, его соли, аналоги или их производные, необязательно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, и способу получения такой композиции. Описаны также метод лечения и использования такой композиции для снижения ненормальных липидных показателей, связанных с гиперлипидемией. В частности, данное изобретение относится к композициям и способу снижения общего уровня холестерина и триглицеридов (ТГ) или повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП-Х) в крови млекопитающего.

Повышенные сывороточные уровни холестерина (>200 мг/дл) были указаны как главный фактор риска в отношении болезни сердца, главной причины смертей во всем мире.

Атеросклеротические сосудистые заболевания, особенно коронарная болезнь сердца (КБС), являются главной причиной заболеваемости и смертности в среднем возрасте и у пожилых людей по всему миру (Pyorala et al., 1994; Sans et al., 1997). Таким образом, первичная и вторичная профилактика заболеваемости и смертности от КБС представляет главную проблему здравоохранения.

Однако применение доступных в настоящее время статинов и фибратов должно использоваться с осторожностью у особых групп пациентов с повышенной чувствительностью к связанным с лекарством побочным действиям и частому приему некоторых сопутствующих лекарственных препаратов, таких как пожилые, пациенты с активными заболеваниями печени и т.д. Кроме того, эти снижающие уровень липидов лекарственные средства связаны с побочными эффектами, такими как желудочно-кишечные расстройства, повышение в сыворотке трансаминаз и креатинкиназы, миопатии, головная боль, холелитиаз, снижение фертильности и снижение либидо. Из-за того факта, что снижающие холестерин лекарственные средства должны приниматься на долговременной основе, все еще существует потребность в новых эффективных и хорошо переносимых гиполипидемических средствах.

Регуляция холестерина гомеостаза всего организма у людей и животных включает регуляцию поступающего с пищей холестерина и модуляцию биосинтеза холестерина, биосинтеза желчных кислот и катаболизма содержащих холестерин липопротеинов плазмы. Печень является главным органом, ответственным за биосинтез холестерина и катаболизм, и по этой причине она является основным детерминантом уровней холестерина в плазме. Печень является местом синтеза и секреции липопротеинов очень низкой плотности (VLDL; ЛОНП), которые впоследствии метаболизируются до липопротеинов низкой плотности (LDL; ЛНП) в кровообращении. ЛНП являются преобладающими несущими холестерин липопротеинами в плазме, и увеличение их концентрации в плазме коррелирует с отягощением атеросклероза.

Алифатические спирты с длинной цепью растительного происхождения, как подтверждено документально, снижают уровни холестерина в сыворотке на экспериментальных моделях и у пациентов с гиперхолестеринемией типа II. Смесь высших первичных алифатических спиртов использовали при лечении повышенных сывороточных уровней холестерина. В последние несколько лет такие смеси, как было показано, являются многообещающими, о чем сообщалось в ряде публикаций по клиническим испытаниям у людей. Механизм действия таких смесей неизвестен, но различные исследования выявили, что такие смеси подавляют биосинтез холестерина, повышают число ЛНП-Х рецепторов и тем самым снижают сывороточные уровни ОХ, ЛПН-Х и повышают уровни ЛВП (Menendez et al., 1994).

В патенте США 5856316 описаны способ получения смеси высших первичных алифатических спиртов из воска сахарного тростника и их использование для лечения гиперхолестеринемии. Такая смесь из воска сахарного тростника содержит смесь алифатических спиртов из 24-34 атомов углерода, и они являются эффективными гиполипидемическими средствами, применяемыми в суточных дозах от 1 до 100 мг.

Эзетимид селективно подавляет всасывание в кишечнике холестерина и родственных фитостеролов, приводя к снижению запасов холестерина в печени, и повышает клиренс холестерина из крови. Когда всасывание холестерина в печени снижается какими-либо средствами, меньше холестерина доставляется в печень. Следствием этого действия являются сниженная продукция печеночного липопротеина (ЛОНП) и повышение печеночного клиренса холестерина из плазмы, главным образом, ЛНП. Таким образом, конечным эффектом подавления всасывания холестерина в кишечнике является снижение уровня холестерина в плазме.

Сообщалось, что несколько азетидиновых пригодно для снижения уровня холестерина и/или подавления образования содержащих холестерин повреждений стенок артерий у млекопитающих. В патенте США № 4983597 описаны N-сульфонил-2-азетидиноны как противогиперхолестеринемические средства.

В патенте США № 6498156 описаны производные дифенилазетидинона, способ их получения, лекарственные препараты, содержащие эти соединения, и их использование в качестве гиполипидемических средств.

В патенте США № RE37721 описаны азетидиновые соединения с гидроксильным заместителем, пригодные в качестве гиполипидемических средств. Ram et al. (1990) описали этил-4-(2-оксоазетидин-4-ил)феноксиканоаты в качестве гиполипидемических средств.

В европейской публикации № 264231 описаны 1-замещенные-4-фенил-3-(2-оксоалкилиден)-2-азетидиноны в качестве ингибиторов агрегации тромбоцитов крови.

В европейских публикациях №№ 199630 и 337549 описаны подавляющие эластазу замещенные азетидиноны, которые, как считают, пригодны для лечения воспалительных патологических состояний, приводящих к деструкции ткани, что связано с разными болезненными состояниями, например атеросклерозом.

В патенте США 5846966 описаны комбинации гидроксизамещенных азетидиновых соединений и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Публикация США № 20030232796 относится к композициям из наночастиц, содержащим частицы из по меньшей мере одной смеси концентрированных *n*-алкильных спиртов или его соли, причем частицы имеют эффективный средний размер частиц менее примерно 2000 нм; и по меньшей мере одного поверхностного стабилизатора, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из анионного поверхностного стабилизатора, катионного поверхностного стабилизатора, цвиттерионного поверхностного стабилизатора и ионного поверхностного стабилизатора. Дополнительно описанные композиции содержат одно или более из активных средств, происходящих из группы, состоящей из снижающих уровень холестерина средств, таких как эзетимиб; хотя не было сделано описания посредством примеров в отношении получения такой композиции. Однако такие композиции из наночастиц трудны для изготовления, и размер частиц активного средства становится наиболее значимым для надлежащей биодоступности и становится главным ограничивающим аспектом.

Публикация РСТ № WO 0390547 относится к композициям, содержащим компонент из восковых кислот, состоящий из, по меньшей мере, восковой кислоты из 23-50 атомов углерода и/или ее производных, и 0-99,99 вес.%, по меньшей мере, компонента со свойствами воздействия на сывороточный уровень холестерина, и 0-20 вес.% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества для изготовления препарата.

Механизм действия смеси высших первичных алифатических спиртов неизвестен, но исследования *in vitro* показали, что смесь высших первичных алифатических спиртов подавляет биосинтез холестерина на стадии, находящейся между поглощением ацетата и продукцией мевалоната. Кроме того, исследования *in vitro* показали также, что такие смеси повышают число рецепторов ЛНП-Х (Menendez et al., 1994). Это объясняет способность смеси высших первичных алифатических спиртов не только снижать общий уровень холестерина, но также снижать сывороточные уровни ЛНП и повышать уровни ЛВП. Исследования *in vivo* в корреляции с исследованиями *in vitro* показали, что такие смеси подавляли повышение ОХ и ЛНП-Х, индуцированное атерогенной диетой, свидетельствуя о возможном подавлении биосинтеза холестерина (Menendez et al., 1996). Кроме того, применение таких смесей у пациентов с диабетом значительно снижало уровни ОХ и ЛНП-Х в крови (Omayda Torres et al., 1995).

Эзетимиб - дифенилазетидиновое производное, которое локализуется и, по-видимому, действует на мембране щеточной каемки тонкого кишечника и селективно подавляет всасывание в кишечнике холестерина и родственных фитостеролов, приводя к высшей степени снижения доставки холестерина из кишечника в печень. Он не подавляет синтез холестерина в печени. Это вызывает снижение запасов холестерина в печени и повышает клиренс холестерина из крови. Он снижает ОХ, ЛНП-Х, Апо В и ТГ и повышает ЛВП-Х у пациентов с гиперхолестеринемией.

По научной литературе можно видеть, что все еще существует потребность в разработке новых лекарственных средств или комбинаций существующих противогиперлипидемических средств с возможным аддитивным, потенцирующим или синергетическим действием и способа введения, которые обеспечили бы сбалансированное изменение уровня липидов, т.е. снижение ОХ, ЛНП-Х, ТГ и аполипопротеина (Lp(a)), а также повышали бы ЛВП-Х при приемлемых характеристиках безопасности, особенно в отношении токсичности для печени и эффектов на метаболизм глюкозы и уровни мочевой кислоты у пациентов с гиперлипидемией; которые являются рентабельными, и которые легко переработать в лекарственный препарат; но которые, однако, являются благотворными.

#### **Краткое изложение изобретения**

Целью данного изобретения является получение новой фармацевтической композиции, содержащей смесь высших первичных алифатических спиртов из 24-39 атомов углерода, от 2 до 99,9 мас.% композиции; по меньшей мере один другой органический компонент, выбранный из смол и пигментов, углеводов, сложных эфиров, кетонов, альдегидов и фенольных соединений, от 0,1 до 70 мас.% всей композиции; и эзетимиб, его соли, аналоги или их производные, по существу, не содержащей каких-либо восковых кислот, необязательно, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, от 0 до 99,9 мас.% композиции.

Целью данного изобретения является создание способа получения такой композиции, который включает следующие стадии:

- i) выделение воска,
- ii) проведение экстрагирования воска с помощью жидкого органического экстрагирующего вещества, в котором растворимы первичные алифатические спирты и другие органические компоненты,
- iii) выделение указанной растворенной смеси из указанного экстрагирующего вещества;

iv) очистка экстракта повторным промыванием и кристаллизацией;  
 v) сушка экстракта и превращение его в порошковую форму;  
 vi) добавление эзетимиба, его солей, аналогов или производных;  
 vii) по желанию, добавление фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и переработка их в подходящую дозированную форму.

Еще одна цель данного изобретения состоит в создании способа снижения уровня холестерина в сыворотке и лечения гиперлипидемии, который включает введение композиции, содержащей смесь высших первичных алифатических спиртов из 24-39 атомов углерода, от 2 до 99,9 мас.% композиции; по меньшей мере один другой органический компонент, выбранный из смол и пигментов, углеводов, сложных эфиров, кетонов, альдегидов и фенольных соединений, от 0,1 до 70 мас.% композиции; и эзетимиб, его соли, аналоги или их производные, по существу, не содержащей какую-либо восковую кислоту, необязательно, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, от 0 до 99,9 мас.% композиции.

Композиции данного изобретения обладают предпочтительно синергидным эффектом в отношении снижения уровня холестерина в сыворотке у млекопитающих.

Данное изобретение относится к новой фармацевтической композиции, содержащей смесь высших первичных алифатических спиртов из от 24 до 39 атомов углерода, от 2 до 99,9 мас.% композиции; по меньшей мере один другой органический компонент, выбранный из смол и пигментов, углеводов, сложных эфиров, кетонов, альдегидов и фенольных соединений, от 0,1 до 70 мас.% композиции; и эзетимиб, его соли, аналоги или их производные.

Композиция данного изобретения, по существу, не содержит какой-либо восковой кислоты, необязательно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, от 0 до 99,9 мас.% композиции.

Высшие первичные алифатические спирты в смеси данного изобретения выбраны, но не ограничены этим, из группы, состоящей из 1-тетракозанола, 1-гексакозанола, 1-гептакозанола, 1-октакозанола, 1-нонакозанола, 1-тетраэрикантанола, 1-триаконтанола, 1-гексаконтанола, эйкозанола, 1-гексакозанола, 1-тетракозанола, 1-дотриаконтанола, 1-тетракантанола и т.п. Предпочтительно смесь высших первичных алифатических спиртов состоит из 1-тетракозанола, 1-гексакозанола, 1-гептакозанола, 1-октакозанола и 1-триаконтанола.

В дополнительном воплощении данное изобретение представляет композицию, в которой смесь высших первичных алифатических спиртов из от 24 до 39 атомов углерода, состоящая из 1-тетракозанола, 1-гексакозанола, 1-гептакозанола, 1-октакозанола и 1-триаконтанола, представляет по меньшей мере 40 мас.% композиции.

Еще в одном дополнительном воплощении данное изобретение представляет композицию, в которой соотношение смеси высших первичных алифатических спиртов и эзетимиба, его солей, аналогов и их производных составляет от 20:1 до 1:20.

В другом воплощении данного изобретения смесь высших первичных алифатических спиртов из от 24 до 39 атомов углерода и другого(их) органического(их) компонента(ов), выбранного(ых) из смол и пигментов, углеводов, сложных эфиров, кетонов, альдегидов и фенольных соединений, состоит из следующего:

|                      |            |
|----------------------|------------|
| 1-тетраконазол       | 0,0-2,0%   |
| 1-гексаконазол       | 0,2-2,0%   |
| 1-гептаконазол       | 0,0-1,0%   |
| 1-октаконазол        | 30,0-40,0% |
| 1-триаконтанол       | 6,0-9,5%   |
| Смолы и пигменты     | 5,0-10,0%  |
| Углеводы             | 1,0-10,0%  |
| Сложные эфиры        | 1,0-10,0%  |
| Кетоны и альдегиды   | 1,0-10,0%  |
| Фенольные соединения | 0,0-5,0%   |

Еще в одном дополнительном воплощении данного изобретения смесь высших первичных алифатических спиртов из от 24 до 39 атомов углерода и другого(их) органического(их) компонента(ов), выбранного(ых) из смол и пигментов, углеводов, сложных эфиров, кетонов и альдегидов, фитостеролов и фенольных соединений, состоит из следующего:

|                      |            |
|----------------------|------------|
| 1-тетраконазол       | 0,0-2,0%   |
| 1-гексаконазол       | 0,2-2,0%   |
| 1-гептаконазол       | 0,0-1,0%   |
| 1-октаконазол        | 30,0-40,0% |
| 1-триаконтанол       | 6,0-9,5%   |
| Фитостеролы          | 01-1,0%    |
| Смолы и пигменты     | 5,0-10,0%  |
| Углеводороды         | 1,0-10,0%  |
| Сложные эфиры        | 1,0-10,0%  |
| Кетоны и альдегиды   | 1,0-10,0%  |
| Фенольные соединения | 0,0-5,0%   |

Смесь высокомолекулярных алифатических спиртов данного изобретения встречается в природе в форме воска и характеризуется длиной цепи жирных спиртов, находящейся в интервале от 20 до 39 атомов углерода. Главными компонентами такой смеси являются алифатические спирты 1-октаконазол и 1-триаконтанол, а в число компонентов входят 1-тетракозанол, 1-гексакозанол, 1-гептакозанол, 1-октакозанол, 1-нонакозанол, 1-тетратриаконтанол, 1-триаконтанол, 1-гексаконтанол, эйкозанол, 1-гексакозанол, 1-тетракозанол, 1-дотриаконтанол, 1-тетракоктанол и т.п.; и другие органические компоненты, такие как смолы, пигменты, углеводороды, сложные эфиры, кетоны и альдегиды, фитостеролы, фенольные соединения и т.п. Такую смесь высокомолекулярных алифатических спиртов и других органических компонентов данного изобретения предпочтительно выделяют из ряда разных источников, включая воск сахарного тростника, пчелиный воск и воск из отрубей риса, более предпочтительно воск сахарного тростника. Должно быть понятно, однако, что данное изобретение не ограничивается в этом отношении, что такую смесь высокомолекулярных алифатических спиртов обычно можно получить из других встречающихся в природе источников и можно использовать синтетические источники.

В одном из воплощений в данном изобретении используют эзетимиб или другое соединение, кроме самого эзетимиба, которое организм метаболизирует в эзетимиб, с получением, таким образом, того же эффекта, который описан здесь. Другие соединения включают N-сульфонил-2-азетидиноны, дифенилазетидиноновые производные, гидроксизамещенные азетидиноновые соединения, этил-4-(2-оксоазетидин-4-ил)феноксикарбаты, 1-замещенные-4-фенил-3-(2-оксоалкилиден)-2-азетидиноны или т.п. и их аналоги или их соли. Каждое такое соединение будет в собирательном значении называться «эзетимибом».

Смесь высших первичных алифатических спиртов и эзетимиба снижает уровни холестерина в сыворотке двумя независимыми и несвязанными механизмами действия. Интересно, что при сочетании смеси высших первичных алифатических спиртов и эзетимиба показан значительный синергидный эффект. Смесь высших первичных алифатических спиртов подавляет стадию, располагающуюся между потреблением ацетата и продукцией мевалоната, тогда как эзетимиб селективно подавляет всасывание холестерина в кишечнике и тем самым снижает количество холестерина, имеющегося в печени. Кроме того, смесь высших первичных алифатических спиртов повышает число рецепторов ЛНП-Х в печени, тем самым, снижая уровни ЛНП-Х. Таким образом, комбинация из обоих этих действующих веществ в одной композиции обеспечивает более эффективное воздействие на повышенный уровень холестерина в сыворотке, чем ожидалось бы от аддитивного воздействия обоих веществ, даваемых по отдельности.

В одном из воплощений данное изобретение представляет фармацевтические композиции, пригодные для снижения уровня ЛНП-Х и ТГ, или повышения уровня ЛВП-Х в крови млекопитающих, или обоих эффектов путем включения комбинации смеси высокомолекулярных алифатических спиртов и по меньшей мере одного органического компонента, выбранного из смол и пигментов, углеводородов, сложных эфиров, кетонов и альдегидов и фенольных соединений, с эзетимибом, его солями, аналогами или их производными в некоторые подходящие фармацевтические формы, такие как таблетки, капсулы или обе формы, которые могут также содержать фармацевтически приемлемое(ые) вспомогательное(ые) вещество(а), такое(ие) как краситель, антиоксидант, связывающее вещество, стабилизатор и т.п.

Данное изобретение представляет способ получения комбинации с фиксированной дозой, содержащей смесь высокомолекулярных алифатических спиртов и по меньшей мере одного органического компонента, выбранного из смол и пигментов, углеводородов, сложных эфиров, кетонов, и альдегидов, и фенольных соединений, с эзетимибом, его солями, аналогами или их производными, необязательно, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые могут быть изготовлены в виде пероральных дозированных форм, таких как таблетки, пилюли, капсулы, гели, тонкоизмельченные порошки, дисперсии, суспензии, растворы, эмульсии и т.д.; дозированных форм для внутримышечного и назального

введения, таких как жидкость для впрыскивания, получения аэрозолей и т.д.; дозированных форм для местного применения, таких как гели, мази, кремы и т.д.; парентеральных дозированных форм; препаратов с регулируемым высвобождением; легкоплавких препаратов; лиофилизированных препаратов; препаратов с замедленным высвобождением; препаратов с длительным высвобождением и продленным (отсроченным) высвобождением; препаратов с пульсирующим высвобождением и препаратов со смешанным немедленным и регулируемым высвобождением. Композиции данного изобретения могут быть изготовлены в форме для введения путем, выбранным из группы, состоящей из перорального, пульмонарного, ректального, через толстый кишечник, парентерального, локального, защежного, назального и местного.

В одном из воплощений данного изобретения данные композиции могут быть предпочтительно заключены в композиции в форме капсул. Эти капсулы могут также включать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как разбавитель, антиоксидант, стабилизатор и т.п. Композиция может быть также представлена в форме таблеток, содержащих комбинацию из смеси высокомолекулярных алифатических спиртов и по меньшей мере одного органического компонента, выбранного из смол и пигментов, углеводов, сложных эфиров, кетонов, альдегидов и фенольных соединений с эзетимибом, его солями, аналогами или их производными, которые могут также включать вспомогательные вещества, такие как разбавитель, краситель, антиоксидант, связывающее вещество, стабилизатор и т.п.

В одном из воплощений данного изобретения композиция в виде таблеток/капсул или любой другой подходящей фармацевтической форме предназначена для снижения уровня ЛНП-Х и повышения уровня ЛВП-Х у млекопитающих.

В одном из воплощений данного изобретения соотношение смеси высших первичных алифатических спиртов или их сложных эфиров и эзетимиба, его солей, аналогов или их производных составляет от 20:1 до 1:20.

В дополнительном воплощении композиция, содержащая комбинацию смеси высших первичных алифатических спиртов из 24-39 атомов углерода, состоящей из 1-тетракозанола, 1-гексакозанола, 1-гептакозанола, 1-октакозанола и 1-триактанола; фитостеролов; смол и пигментов; углеводов, сложных эфиров; кетонов и альдегидов; фенольных соединений с эзетимибом, его солями, аналогами или их производными, по желанию, включает фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

В дополнительном воплощении данного изобретения фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны, но не ограничиваются этим, из группы, состоящей из разбавителей (растворителей), дезинтеграторов, заполнителей, наполнителей, носителей, поддерживающих pH веществ, стабилизаторов, антиоксидантов, связывающих веществ, буферных веществ, смазочных веществ, средств от прилипания, веществ для создания покрытия, консервантов, эмульгаторов, суспендирующих веществ, регулирующих высвобождение веществ, полимеров, красителей, улучшающих вкус и запах веществ, пластификаторов, растворителей, консервантов, улучшающих скольжение веществ, комплексообразующих веществ и т.п.; используемых или отдельно, или в комбинации из них.

В данном изобретении разбавитель выбран, но не ограничивается этим, из группы, состоящей из лактозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, маннита, двухзамещенного фосфата кальция, предварительно гелированного крахмала и т.п., используемых отдельно или в их сочетании.

В данном изобретении связывающее вещество выбрано, но не ограничивается этим, из группы, состоящей из поливинилпирролидона, целлюлозных производных, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза, полимеры метакриловой кислоты, полимеры акриловой кислоты и т.п.

Регулирующие высвобождение вещества и/или полимеры данного изобретения, содержащие по меньшей мере один регулирующий высвобождение полимер, выбраны, но не ограничиваются этим, из группы, состоящей из поливинилпирролидон/поливинилацетатного сополимера (Kollidon® SR), полимеров метакриловой кислоты, полимеров акриловой кислоты, производного целлюлозы и т.п. Полимер метакриловой кислоты выбран из группы, но не ограничивается ею, состоящей из Eudragit® (Degussa), такого как аммонийметакрилатный сополимер типа А по USP (Eudragit® RL), аммонийметакрилатный сополимер типа В по USP (Eudragit® RS), Eudragit® RSPO, Eudragit® RLPO и Eudragit® RS30D.

В одном из воплощений смазочное(ые) вещество(а), используемое(ые) в данном изобретении, выбрано(ы), но не ограничиваются(ются) этим, из группы, состоящей из стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата цинка, глицерилбегената, цетостеарилового спирта, гидрированного растительного масла и т.п., используемых отдельно или в их сочетании.

В дополнительном воплощении фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества присутствуют в количестве примерно 0,5-80,0 мас.% композиции.

Еще в одном дополнительном воплощении данное изобретение представляет способ получения композиции, который включает следующие стадии:

- i) выделение воска;
- ii) проведение экстрагирования воска с помощью жидкого органического экстрагирующего вещества, в котором растворимы первичные алифатические спирты и другие органические компоненты;
- iii) выделение указанной растворенной смеси из указанного экстрагирующего вещества;
- iv) очистка экстракта повторным промыванием и кристаллизацией;
- v) сушка экстракта при температуре предпочтительно ниже 70°C и превращение его в порошковую форму;

vi) добавление эзетимиба, его солей, аналогов или производных;  
vii) необязательно, добавление фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и переработка их в подходящую дозированную форму.

Воск предпочтительно выделяют из ряда различных источников, включая воск сахарного тростника, пчелиный воск и воск из рисовых отрубей, более предпочтительно из воска сахарного тростника.

Жидкое органическое экстрагирующее вещество для данного изобретения выбирают, но не ограничивают этим, из группы, состоящей из гексана, гептана, петролейного эфира, хлорированных углеводородов, метанола, этанола, изопропилового спирта, этилацетата, ацетона, этилметилкетона и т.п. или их смесей.

В указанном способе растворимую смесь из указанного экстрагента выделяют путем дистилляции с применением или без применения вакуума.

Экстракт очищают предпочтительно повторным промыванием и кристаллизацией. Используемые для промывания растворители выбраны, но не ограничиваются этим, из гексана, гептана, петролейного эфира, метанола, этанола, изопропилового спирта, этилацетата, ацетона, этилметилкетона и т.п. или их смесей, и растворители для кристаллизации выбраны, но не ограничиваются этим, из гексана, гептана, петролейного эфира, хлорированных углеводородов, метанола, этанола, изопропилового спирта, этилацетата, ацетона, этилметилкетона, толуола и т.п. или их смесей.

Экстракт сушат, помещая его в горячий воздушный сушильный шкаф, или в сушилке с псевдоожиженным слоем предпочтительно при температуре ниже 70°C.

Данное изобретение представляет также способ снижения сывороточного уровня холестерина и лечения гиперлипидемии, который включает применение композиции, содержащей смесь высших первичных алифатических спиртов из от 24 до 39 атомов углерода, от 2 до 99,9 мас.% композиции; по меньшей мере один другой органический компонент, выбранный из смол и пигментов, углеводородов, сложных эфиров, кетонов, альдегидов и фенольных соединений, от 0,1 до 70 мас.% композиции; и эзетимиб, его соли, аналоги или их производные, по существу, не содержащие какой-либо восковой кислоты, необязательно, с вспомогательными веществами, от 0 до 99,9 мас.% композиции. Композиции данного изобретения предпочтительно обладают синергидным действием в отношении снижения уровня холестерина в сыворотке и лечения гиперлипидемии, в частности, у млекопитающих.

Способность смеси высших первичных алифатических спиртов подавлять синтез холестерина и эзетимиба, его солей, аналогов или их производных снижать уровни общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-Х), ТГ и липопротеина (а) (Lp(a)) при увеличении ЛВП-Х в сочетании с данным изобретением дает в результате предпочтительно синергетический эффект по снижению холестерина в сыворотке.

В одном из воплощений композиции для снижения уровня ЛНП-Х, или повышения уровня ЛВП-Х в крови млекопитающих, или изменения обоих показателей содержат смесь высших первичных алифатических спиртов и по меньшей мере одного другого органического компонента, выбранного из смол и пигментов, углеводородов, сложных эфиров, кетонов и альдегидов, и фенольных соединений, с эзетимибом, его солями, аналогами или его производными, и способ снижения уровня ЛНП-Х и/или ТГ или повышения уровня ЛВП-Х в крови млекопитающих или изменения обоих показателей включает пероральное введение указанному млекопитающему таких композиций.

В одном из аспектов данного изобретения снижающие уровень липидов композиции, содержащие смесь высших первичных алифатических спиртов и по меньшей мере одного другого органического компонента, выбранного из смол и пигментов, углеводородов, сложных эфиров, кетонов, альдегидов и фенольных соединений, с эзетимибом, его солями, аналогами или его производными, связаны со снижением дозы эзетимиба, его солей, аналогов или их производных, и повышенным соблюдением приема пациентами.

В данном изобретении смесь высших первичных алифатических спиртов из от 24 до 39 атомов углерода и других органических компонентов, таких как смолы и пигменты, углеводороды, сложные эфиры, кетоны, альдегиды и фенольные соединения, обозначают как «экстракт А».

#### **Определение биологической активности**

Вызываемая казеином-крахмалом гиперхолестеринемия у кроликов

Наблюдаемый неожиданный синергетический эффект комбинации экстракта-А по снижению липидов, который описан здесь, и эзетимиба показан испытанием, проведенным на кроликах. Кролики обоих полов были поставлены из Central Animal House Facility; Panacea Biotec Ltd., Индия. Животных, весящих 1,5-2,0 кг, во время испытания использовали на всем протяжении его хода. Всем животным одному за другим вводили пероральным путем дозу экстракта-А и/или эзетимиба, суспендированного в 0,5% растворе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ). Дозируемый объем в 2 мл/кг использовали для каждой следующей суспензии.

Перед началом эксперимента определяли липидный профиль сыворотки, взятой натощак (ОХ, ТГ, ЛНП-Х, ЛВП-Х). Общая продолжительность исследования составила 90 дней.

Гиперхолестеринемия вызывали путем выдерживания кроликов на диете казеин-крахмал пшеницы (г/кг), включающей пшеничной муки 333, целлюлозы 300, казеина 270, воды 20, кукурузного масла 10 и минеральную смесь (Kroon et al., 1982), в течение 8 недель. Потребление пищи ограничивали 100 г/сутки на животное. Уровень холестерина определяли каждые 15 дней. Через 60 дней животных с уровнем общего холестерина >150 мг/дл случайным образом брали для лечения (n=6/группу). Затем в течение еще

60 дней вводили разные дозы экстракта-А и/или эзетимиба, во время чего животные получали казеиново-крахмальную диету. Образцы крови забирали у кроликов натошак и анализировали на любое изменение сыровоточного липидного профиля после 60 дней введения испытуемых(ого) веществ(а).

Все данные выражены как среднее±С.О.С. (стандартная ошибка среднего значения). Для сравнения липидных параметров животных, которые получали стандартную диету и гиперхолестеринемическую диету, использовали t-тест Стьюдента. Различие между разными группами, которым вводили лекарство, анализировали с помощью ANOVA с последующим тестом Dunnett. Значение с  $P<0,05$  считали статистически значимым.

У кроликов, которые получали гиперхолестеринемическую диету в течение 60 дней, получали повышение в сыворотке общего холестерина (ОХ) и уровня ЛНП-Х зависимым от срока образом. Экстракт-А (100 и 200 мг/кг, р.о.) и эзетимиб (5 и 10 мг/кг, р.о.) меняли уровни ОХ и ЛНП-Х в обратную сторону по сравнению с контрольными кроликами с гиперхолестеринемией. Более низкие дозы экстракта-А (100 и 200 мг/кг) и эзетимиба (5 и 10 мг/кг), вводимые в сочетании, значительно потенцировали снижение уровней ОХ и ЛНП-Х. Не было значительного изменения веса тела при казеинокрахмальной диете в сравнении с первоначальным весом тела.

Данные исследования представлены в табл. 1 и 2 и показаны в виде диаграммы на фиг. 1 и 2.

Таблица 1

Действие экстракта-А и/или эзетимиба на уровень общего холестерина в сыворотке у кроликов

| Воздействие          | 0          | 15           | 30           | 60           | 75                       | 90                       | 105                      | 120                     |
|----------------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Контроль             | 39,83±2,79 | 119,83±3,87  | 171,16±7,88  | 231,83±7,72  | 270±6,55                 | 290,00±9,66              | 325,00±8,07              | 350,00±5,76             |
| Экстракт-А 100       | 41,00±2,3  | 102,166±3,04 | 161,5±6,42   | 227,6±5,92   | 226,1±6,19*              | 234,1±7,23*              | 215,83±10,37*            | 205,5±15,3*             |
| Экстракт-А 200       | 38,16±2,5  | 101,0±2,03   | 163,83±11,84 | 227,83±3,78  | 206,6±5,34*              | 192,1±3,08*              | 186,67±4,99*             | 174,83±4,39*            |
| Эз-5                 | 52,50±3,59 | 103,50±2,23  | 169,83±6,16  | 219,83±7,5   | 236,50±3,47*             | 222,83±2,77*             | 201,00±12,6*             | 181,50±8,55*            |
| Эз-10                | 46,50±2,2  | 106,83±3,38  | 162,50±11,54 | 234,50±14,24 | 220,33±8,73*             | 197,66±5,42*             | 172,16±6,58*             | 171,50±4,7*             |
| Экстракт-А 100+Эз-5  | 49,5±2,29  | 110,50±5,21  | 146,00±6,53  | 226,67±11,33 | 175,83±3,89 <sup>a</sup> | 159,10±3,41 <sup>a</sup> | 129,66±6,97 <sup>a</sup> | 117,16±4,7 <sup>a</sup> |
| Экстракт-А 100+Эз-10 | 41,00±2,3  | 102,16±3,04  | 161,50±6,42  | 212,16±6,31  | 158,60±5,85 <sup>a</sup> | 135,83±3,19 <sup>a</sup> | 102,50±1,9 <sup>a</sup>  | 75,33±5,9 <sup>a</sup>  |

\* $P<0,05$  по сравнению с контролем; <sup>a</sup> $P<0,05$  по сравнению с экстрактом-А (100 и 200 мг/кг, р.о.), эзетимиб (Эз) (5 и 10 мг/кг, р.о.).

Таблица 2

Действие экстракта-А и/или эзетимиба на уровень ЛНП-Х у кроликов

| Воздействие          | 0          | 15          | 30           | 60           | 75                       | 90                       | 105                     | 120                     |
|----------------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Контроль             | 18,10±1,53 | 67,60±5,3   | 130,73±7,08  | 193,23±8,06  | 213,8±7,6                | 242,93±9,39              | 290,17±7,64             | 325,73±7,58             |
| Экстракт-А 100       | 18,70±3,32 | 78,23±5,59  | 121,10±7,54  | 184,67±8,46  | 181,47±6,8*              | 188,03±7,46*             | 169,37±7,71*            | 153,07±8,62*            |
| Экстракт-А 200       | 22,80±5,4  | 76,30±13,09 | 126,07±3,31  | 186,9±3,31   | 160,17±3,79*             | 147,57±3,86*             | 140,73±6,3*             | 123,90±4,09*            |
| Эз-5                 | 22,40±8,81 | 76,13±3,11  | 131,53±6,89  | 174,3±8,02   | 194,07±4,29*             | 179,47±3,74*             | 156,47±12,92*           | 129,17±9,02*            |
| Эз-10                | 23,70±7,98 | 72,70±3,92  | 125,07±10,94 | 197,03±13,55 | 179,83±9,83*             | 152,80±6,17*             | 126,60±6,85*            | 124,63±6,55*            |
| Экстракт-А 100+Эз-5  | 21,70±5,45 | 77,00±3,67  | 108,40±5,7   | 182,9±10,83  | 133,67±4,33 <sup>a</sup> | 112,17±4,44 <sup>a</sup> | 76,00±7,12 <sup>a</sup> | 66,37±8,43 <sup>a</sup> |
| Экстракт-А 100+Эз-10 | 24,87±6,28 | 70,03±4,55  | 119,63±7,03  | 185,67±10,45 | 117,23±4,04 <sup>a</sup> | 102,17±6,71 <sup>a</sup> | 73,63±7,09 <sup>a</sup> | 52,67±9,95 <sup>a</sup> |

\* $P<0,05$  по сравнению с контролем; <sup>a</sup> $P<0,05$  по сравнению с экстрактом-А (100 и 200 мг/кг, р.о.), эзетимиб (Эз) (5 и 10 мг/кг, р.о.).

### Описание фигур

Фиг.1. Действие экстракта-А и/или эзетимиба на уровень общего холестерина в сыворотке у кроликов.

Фиг. 2. Действие экстракта-А и/или эзетимиба на уровень ЛНП-Х у кроликов.

### Примеры

#### Получение экстракта

##### Пример 1.

4 кг высушенного на воздухе осадка с фильтров сахарного завода (или массы после прессования), полученных в качестве побочного продукта во время производства сахара из сахарного тростника, превращали в порошок и экстрагировали 4 раза путем кипячения каждый раз с 20 л дихлорэтана. Дихлорэтановый экстракт фильтровали и растворитель отгоняли с получением темно-зеленого остатка (400 г). Остаток экстрагировали 4 л кипящего метанола 3 раза и экстракт фильтровали для удаления смол, пока он еще горячий (температура выше 50°C). Отфильтрованный экстракт отгоняли для удаления метанола до тех пор, пока не получится зеленый остаток (200 г). Остаток растворяли в 2 л кипящего этилметилкетона и оставляли для кристаллизации. После полной кристаллизации растворитель отфильтровывали, концентрировали до половины его объема путем дистилляции и оставляли для кристаллизации второй порции. Обе порции объединяли и промывали холодным гексаном. Кристаллизацию и процедуры промывания повторяли еще раз. Окончательно промытые кристаллы сушили в потоке воздуха при температуре, не превышающей 70°C. Полученные кремовато-желтые комки превращали в тонкий порошок (50 г).

##### Пример 2.

Пчелиный воск, полученный после извлечения меда из медовых сот, сушили, превращали в порошок и экстрагировали 4 раза, каждый раз с кипячением с этиловым спиртом. Спиртовой экстракт фильтровали и растворитель отгоняли с получением остатка. Остаток экстрагировали кипячением с метанолом 3 раза и экстракт фильтровали для удаления смол, пока он еще горячий (температура выше 50°C). Профильтрованный экстракт перегоняли для удаления метанола до получения зеленого остатка. Остаток растворяли в кипящем этилацетате и оставляли для кристаллизации. После завершения кристаллизации растворитель отфильтровывали, концентрировали до половины его объема дистилляцией и оставляли для кристаллизации второй порции. Обе порции объединяли и промывали холодным гексаном. Процедуры кристаллизации и промывания повторяли еще раз. Окончательно промытые кристаллы сушили в потоке воздуха при температуре, не превышающей 70°C. Полученные комки превращали в тонкий порошок.

##### Пример 3.

4 кг высушенного на воздухе осадка с фильтров сахарного завода (или массы после прессования) превращали в порошок и экстрагировали 4 раза путем кипячения каждый раз с 20 л гексана. Гексановый экстракт фильтровали и растворитель отгоняли с получением темно-зеленого остатка (350 г). Остаток экстрагировали 3,5 л кипящего метанола 3 раза и экстракт фильтровали для удаления смол, пока он еще горячий (температура выше 50°C). Отфильтрованный экстракт отгоняли для удаления метанола до тех пор, пока не получится зеленый остаток (200 г). Остаток растворяли в 2 л кипящего ацетона и оставляли для кристаллизации. После полной кристаллизации растворитель отфильтровывали, концентрировали до половины его объема путем дистилляции и оставляли для кристаллизации второй порции. Обе порции объединяли и промывали холодным гексаном. Кристаллизацию и процедуры промывания повторяли еще раз. Окончательно промытые кристаллы сушили в потоке воздуха при температуре, не превышающей 70°C. Полученные кремовато-желтые комки превращали в тонкий порошок (45 г).

##### Пример 4.

10 кг высушенного на воздухе осадка с фильтров сахарного завода (или массы после прессования) превращали в порошок и экстрагировали 4 раза путем кипячения каждый раз с 50 л метанола. Метанольный экстракт фильтровали и растворитель отгоняли с получением темно-зеленого остатка (650 г). Остаток экстрагировали 6,5 л кипящего метанола 3 раза и экстракт фильтровали для удаления смол, пока он еще горячий (температура выше 50°C). Отфильтрованный экстракт отгоняли для удаления метанола до тех пор, пока не получится зеленый остаток (500 г). Остаток растворяли в 2 л кипящего этилацетата и оставляли для кристаллизации. После полной кристаллизации растворитель отфильтровывали, концентрировали до половины его объема путем дистилляции и оставляли для кристаллизации второй порции. Обе порции объединяли и промывали холодным гексаном. Кристаллизацию и процедуры промывания повторяли еще раз. Окончательно промытые кристаллы сушили в потоке воздуха при температуре, не превышающей 70°C. Полученные кремовато-желтые комки превращали в тонкий порошок (102 г).

## Получение композиций

Пример 5 (капсулы).

| <b>Ингредиент</b>                 | <b>мг/капсулу</b> |
|-----------------------------------|-------------------|
| 1) Экстракт-А                     | 80,0              |
| 2) Эзетимиб                       | 5,0               |
| 3) Микрокристаллическая целлюлоза | 200,8             |
| 4) Маннит                         | 72,0              |
| 5) Тальк                          | 3,2               |
| 6) Натрийгликоляткрахмал          | 12,0              |
| 7) Коллоидная двуокись кремния    | 12,0              |

Методика.

- 1) Экстракт-А, эзетимиб, микрокристаллическую целлюлозу и маннит просеивают и смешивают воедино.
- 2) Тальк, натрийгликоляткрахмал и коллоидную двуокись кремния пропускают через сита, каждый отдельно, и затем смешивают воедино.
- 3) Материалы со стадии 1 и 2 смешивают и заполняют ими пустые твердые желатиновые капсулы.

Пример 6 (таблетки без покрытия).

| <b>Ингредиент</b>                 | <b>мг/таблетку</b> |
|-----------------------------------|--------------------|
| 1) Экстракт-А                     | 80,0               |
| 2) Эзетимиб                       | 10,0               |
| 3) Микрокристаллическая целлюлоза | 120,0              |
| 4) Маннит                         | 80,0               |
| 5) Натрийкроскармеллоза           | 20,0               |
| 6) Лактоза                        | 66,0               |
| 7) Тальк                          | 4,0                |
| 8) Коллоидная двуокись кремния    | 10,0               |

Методика.

- 1) Экстракт-А, эзетимиб, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, натрийкроскармеллозу и лактозу просеивают и смешивают воедино.
- 2) Материал со стадии 1 прессуют.
- 3) Прессовку со стадии 2 пропускают через сито и перемешивают.
- 4) Тальк, коллоидную двуокись кремния и натрийкроскармеллозу пропускают через тонкое сито и затем смешивают воедино.
- 5) Материал со стадии 3 смешивают с материалом со стадии 4.
- 6) Материал со стадии 5 прессуют в таблетки.

Пример 7 (покрытые пленкой таблетки).

| <b>Ингредиент</b>                 | <b>мг/таблетку</b> |
|-----------------------------------|--------------------|
| <u>Состав ядер таблеток</u>       |                    |
| 1) Экстракт-А                     | 40,0               |
| 2) Эзетимиб                       | 10,0               |
| 3) Микрокристаллическая целлюлоза | 120,0              |
| 4) Маннит                         | 80,0               |
| 5) Натрийкроскармеллоза           | 20,0               |
| 6) Лактоза                        | 66,0               |
| 7) Тальк                          | 4,0                |
| 8) Коллоидная двуокись кремния    | 10,0               |

Композиция пленочного покрытия.

|                                        |                                 |
|----------------------------------------|---------------------------------|
| 1) Гидроксипропилметилцеллюлоза (Е-15) | 12,0                            |
| 2) Полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ 400)     | 2,4                             |
| 3) Красный оксид железа                | 0,75                            |
| 4) Желтый оксид железа                 | 0,50                            |
| 5) Диоксид титана                      | 0,25                            |
| 6) Изопропиловый спирт                 | q.s. (теряется при переработке) |
| 7) Дихлорметан                         | q.s. (теряется при переработке) |

Методика.

- 1) Экстракт-А, эзетимб, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, натрийкроскармеллозу и лактозу просеивают и смешивают воедино.
- 2) Материал со стадии 1 прессуют.
- 3) Прессовку со стадии 2 пропускают через сито и перемешивают.
- 4) Тальк, коллоидную двуокись кремния и натрийкроскармеллозу пропускают через тонкое сито и затем смешивают воедино.
- 5) Материал со стадии 3 смешивают с материалом со стадии 4.
- 6) Материал со стадии 5 прессуют в таблетки.
- 7) Гидроксипропилметилцеллюлозу диспергируют в смеси из изопропилового спирта и дихлорметана при непрерывном перемешивании в гомогенизаторе.
- 8) К представленному выше раствору со стадии 7 добавляют ПЭГ 400 и перемешивают.
- 9) Красный оксид железа, желтый оксид железа и диоксид титана пропускают через тонкое сито и перемешивают.
- 10) Материал со стадии 9 добавляют к материалу со стадии 8 и перемешивают в течение 30 мин.
- 11) Ядра таблеток загружают в чан для нанесения покрытия и покрывают раствором покрытия со стадии 10 до тех пор, когда прирост среднего веса таблетки достигнет ~2-3%.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая смесь высших первичных алифатических спиртов из 24-39 атомов углерода от 2 до 99,9 мас.% композиции; по меньшей мере один другой органический компонент, выбранный из смол и пигментов, углеводов, сложных эфиров, кетонов и альдегидов, и фенольных соединений от 0,1 до 70 мас.% композиции; и эзетимб, его соли, аналоги или их производные, по существу, не содержащая какой-либо восковой кислоты, необязательно, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами от 0 до 99,9 мас.% композиции.

2. Композиция по п.1, где смесь высших первичных алифатических спиртов состоит из 1-тетраконала, 1-гексаконала, 1-гептаконала, 1-октаконала и 1-триактанола.

3. Композиция по п.1 и 2, где смесь высших первичных алифатических спиртов из 24-39 атомов углерода, состоящая из 1-тетраконала, 1-гексаконала, 1-гептаконала, 1-октаконала и 1-триактанола, присутствует в количестве по меньшей мере 40 мас.% композиции.

4. Композиция по пп.1-3, где соотношение смеси высших первичных алифатических спиртов и эзетимба, его солей, аналогов или их производных составляет от 20:1 до 1:20.

5. Композиция по пп.1-4, где фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из группы, состоящей из разбавителей, дезинтеграторов, заполнителей, наполнителей, носителей, регулирующих pH веществ, стабилизаторов, антиоксидантов, связывающих веществ, буферных веществ, смазочных веществ, средств против прилипания, веществ покрытия, консервантов, эмульгаторов, суспендирующих веществ, регулирующих высвобождение веществ, полимеров, красителей, улучшающих вкус и запах веществ, пластификаторов, растворителей, консервантов, улучшающих скольжение веществ, комплексообразующих веществ и тому подобных, используемых отдельно или в их сочетании.

6. Фармацевтическая композиция по пп.1-5, которую изготавливают в виде пероральных дозированных форм, таких как таблетки, пилюли, капсулы, гели, тонкоизмельченные порошки, дисперсии, суспензии, растворы, эмульсии и т.д.; дозированных форм для внутрилегочного и назального введения, таких как препараты для впрыскивания и получения аэрозолей и т.д.; дозированных форм для местного применения, таких как гели, мази, кремы и т.д.; парентеральных дозированных форм; препаратов с регулируемым высвобождением; легкоплавких препаратов, лиофилизированных препаратов, препаратов с замедленным (отсроченным) высвобождением, препаратов с высвобождением с поддерживаемой скоростью, препаратов с длительным высвобождением, препаратов с пульсирующим высвобождением и препаратов со смешанным немедленным и регулируемым высвобождением.

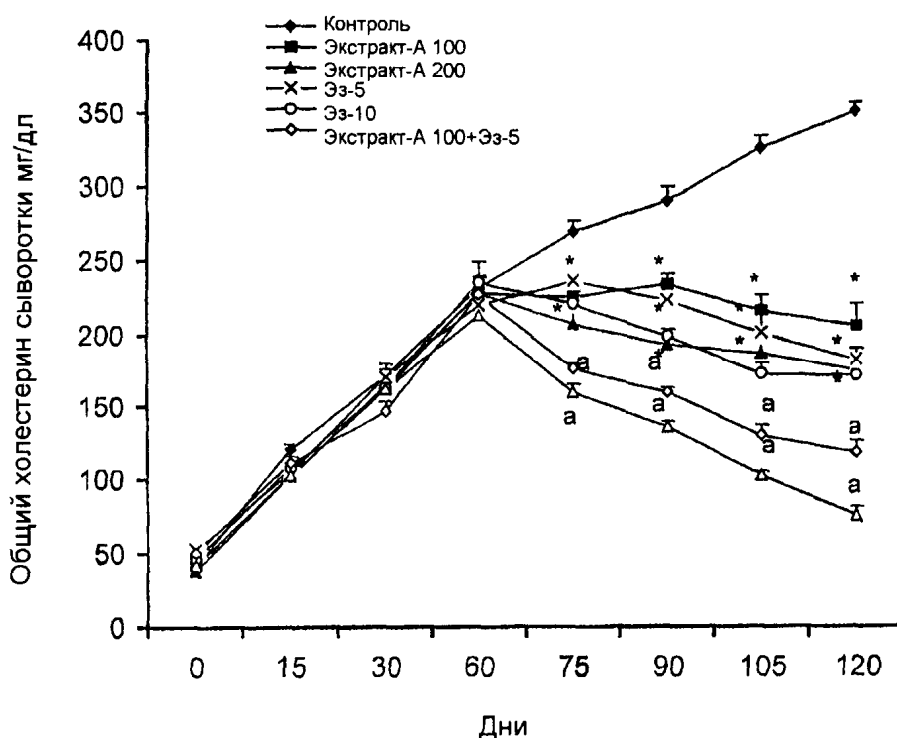
7. Способ получения фармацевтической композиции по п.1, который включает следующие стадии:

- i) выделение воска,

- ii) проведение экстрагирования воска с помощью жидкого органического экстрагента, в котором растворимы первичные алифатические спирты и другие органические компоненты,
- iii) выделение указанной растворенной смеси из указанного экстрагирующего вещества;
- iv) очистка экстракта повторным промыванием и кристаллизацией;
- v) сушка экстракта и превращение его в порошковую форму;
- vi) добавление эзетимиба, его солей, аналогов или производных;
- vii) необязательно, добавление фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и переработка их в подходящую дозированную форму.

8. Способ по п.7, где смесь высших первичных алифатических спиртов из 24-39 атомов углерода, состоящая из 1-тетраконазола, 1-гексаконазола, 1-гептаконазола, 1-октаконазола и 1-триактанола, присутствует в количестве по меньшей мере 40 вес.% композиции.

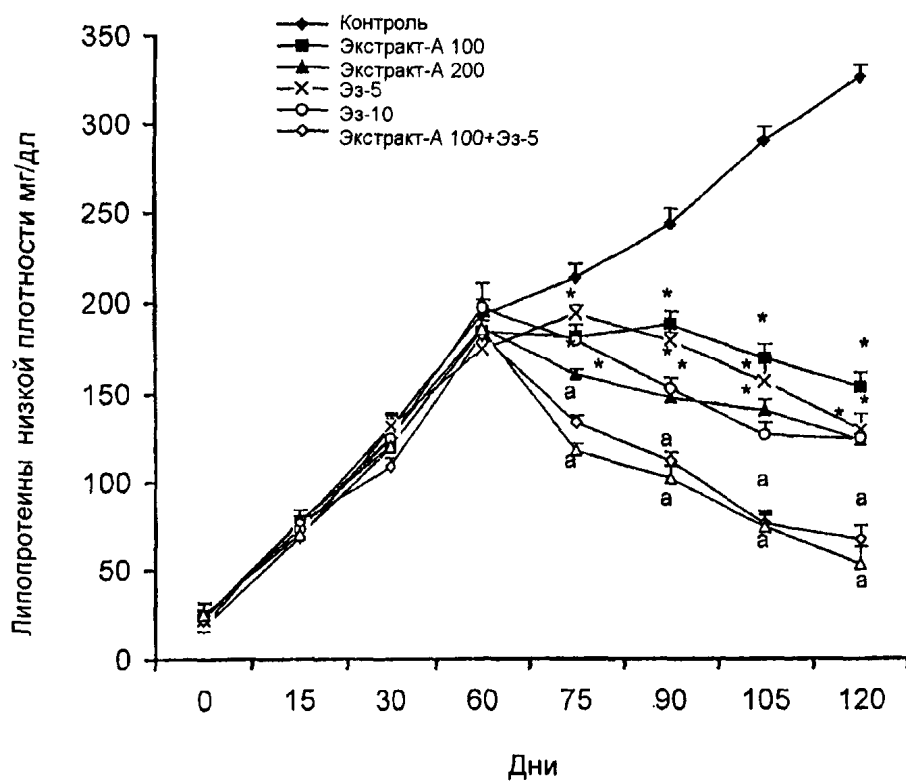
9. Применение смеси высших первичных алифатических спиртов из 24-39 атомов углерода от 2 до 99,9 мас.% композиции; по меньшей мере одного другого органического компонента, выбранного из смол и пигментов, углеводов, сложных эфиров, кетонов, и альдегидов, и фенольных соединений от 0,1 до 70 мас.% композиции; и эзетимиба, его солей, аналогов или их производных, по существу, не содержащей какой-либо восковой кислоты, для получения композиции для снижения уровня холестерина в сыворотке и лечения гиперлипидемии.



\* $P < 0,05$  по сравнению с контролем;

<sup>a</sup> $P < 0,05$  по сравнению с экстрактом-А 100 и 200 мг/кг, р.о., эзетимиб (Эз) 5 и 10 мг/кг, р.о.

Фиг. 1



\* $P < 0,05$  по сравнению с контролем;

<sup>a</sup> $P < 0,05$  по сравнению с экстрактом-А 100 и 200 мг/кг, р.о., эзетимиб (Эз) 5 и 10 мг/кг, р.о.

Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6