

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043686**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.06.13**

**(51)** Int. Cl. **A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2017.01)

**(21)** Номер заявки  
**202192788**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2021.01.25**

---

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ СВЯЗАННЫХ С БЕЛКАМИ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ**

---

**(31)** 202021003641

**(32)** 2020.01.27

**(33)** IN

**(43)** 2022.10.10

**(86)** PCT/IB2021/050538

**(87)** WO 2021/152441 2021.08.05

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ФРИМЛАЙН ПРАЙВЕТ ЛИМИТЕД**  
**(IN)**

**(72)** Изобретатель:  
**Шиам Анкит, Чхунчха Алпеш (IN)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** FR-A1-2851425

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, vol. 63, no. 6, 2009, pages 427-441, XP008164841, table 2

WO-A1-02056710

US-A1-2019350226

DAVID O. MCGREGOR ET AL.:  
"Betaine supplementation decreases post-methionine hyperhomocysteinemia in chronic renal failure", KIDNEY INTERNATIONAL, vol. 61, no. 3, 2002, pages 1040-1046, XP055463385, abstract  
WO-A1-2019005422

---

**(57)** Изобретение относится к композиции/составу для снижения уровня уремиических токсинов, в частности связанных с белками уремиических токсинов при хронической болезни почек (СКД). Более конкретно, фармацевтическая композиция/состав включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов. Данное изобретение также обеспечивает различные композиции/составы и способ их получения.

---

**043686**  
**B1**

**043686**  
**B1**

### **Область, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к композициям/составам для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов при хронической болезни почек (СКД). Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции/составу, включающим синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей, для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов. Настоящая заявка также представляет различные композиции/составы и способ их получения.

### **Предпосылки создания изобретения**

В последние два десятилетия снова возник интерес к уремическому синдрому. Уремический синдром можно рассматривать как неадекватное удаление и последующее накопление органических продуктов, которые обычно метаболизируются или выводятся почками, у пациентов с хронической болезнью почек (СКД).

Уремический синдром является результатом прогрессирующего снижения функции почек, что приводит к накоплению органических продуктов жизнедеятельности. Эти продукты жизнедеятельности обычно называют "уремическими токсинами" или "уремическими задерживаемыми растворенными веществами". Как правило, связанные с белками уремические токсины образуются в результате метаболизма аминокислот в кишечнике.

При СКД приток мочевины и других задерживаемых токсинов вызывает изменение микробиома кишечника. Уменьшается количество полезных бактерий, которые производят короткоцепочечные жирные кислоты, необходимые питательные вещества для эпителия толстой кишки, одновременно с увеличением количества бактерий, продуцирующих уремические токсины, такие как индоксилсульфат (IS), пара-крезилсульфат (PCS) и триметиламин-N-оксид (ТМАО).

Сердечно-сосудистые заболевания (CVD) широко распространены у пациентов с СКД. На смертность от сердечно-сосудистых заболеваний приходится примерно половина всех смертей среди пациентов с СКД. Связанные с белками уремические токсины, ассоциированные с прогрессированием СКД, являются независимыми сердечно-сосудистыми факторами риска как у недиализных, так и у диализных пациентов.

В настоящее время существует пять различных уремических токсинов кишечного происхождения, которые связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью при СКД, а также с токсичностью для других органов-мишеней: индоксилсульфат (IS), индол-3-уксусная кислота (IAA), пара-крезилсульфат (PCS), триметиламин-N-оксид (ТМАО) и фенилацетилглутамин (PAG).

PCS и IS являются основными связанными с белками уремическими токсинами, которые, как сообщается, не только снижают пролиферацию эндотелия, но также ингибируют механизмы восстановления эндотелия. Кроме того, все больше данных свидетельствует о том, что они являются ценным предиктором сердечно-сосудистых событий, инфекций и общей смертности у пациентов, находящихся на гемодиализе. Однако также имеется значительная связь PCS в сыворотке с CVD у пациентов с СКД. PCS и IS кажутся новым и важным суррогатом у пациентов с СКД.

### **Существующее лечение и недостатки**

Были предприняты усилия для понимания механизмов, ответственных за такую уремическую токсичность, и для разработки терапевтических вмешательств, которые могут уменьшить побочные эффекты уремических токсинов. Альтернативным средством снижения их уровня в плазме является уменьшение их продукции.

Процессы диализа были разработаны для разделения элементов в растворе путем диффузии через полупроницаемую мембрану (диффузионный перенос растворенных веществ) вниз по градиенту концентрации. Гемодиализ обеспечивает возможность выживания СКД пациентов с утраченной функцией почек в течение более длительного периода, а появление диализной терапии явилось благой вестью для многих пациентов. При гемодиализе используют кровь пациента для удаления шлаков, токсинов и лишней воды из организма пациента. Однако, если не будет проведена трансплантация почки, диализную терапию, которая влечет за собой хронические осложнения, такие как зуд и анемия, следует продолжать в течение всей жизни, и она вызывает у пациентов большое умственное и физическое напряжение. Часто сообщается, что накопление уремических веществ в организме приводит к развитию осложнений диализа, и поэтому проблема заключается в том, как в значительной степени и быстро уменьшить вредные вещества, которые не могут быть удалены вообще или в достаточной степени при помощи диализа из организма. Еще одним недостатком гемодиализа является необходимость использования антикоагулянта в процессе лечения, что неизбежно может увеличить риск внутренних кровотечений. Что более важно, при СКД даже при проведении гемодиализа связанные с белками уремические токсины не могут экскретироваться почками и накапливаются в плазме. Более того, диализ очень дорог, неудобен, требует много времени и иногда может вызывать один или несколько побочных эффектов. После успешной трансплантации почки пациент может жить более нормальной жизнью с меньшими долгосрочными расходами. Однако существуют также высокие затраты, связанные с операцией по трансплантации, периодом восстановления и постоянной потребностью в лекарственных средствах против отторжения. Кроме того, часто не хватает подходящих доноров.

Из других возможных попыток контроль питания или контроль режима питания/принимаемой пищи были признаны одним из значимых способов ведения лечения СКД. Кроме того, диету с низким содержанием белка часто рассматривают в качестве возможного диетического подхода для снижения концентрации уремиических токсинов в сыворотке крови. Однако некоторые исследования предполагают, что риск неполноценного питания при низкобелковой диете в СКД популяции даже выше.

В дополнение к вышесказанному, были также предприняты попытки удалить уремические токсины у пациентов с СКД путем адсорбции таких токсичных веществ в желудочно-кишечном тракте при помощи активированного угля. Однако он также адсорбирует ферменты, витамины, минеральные вещества и т.п. Кроме того, лечение активированным углем связано с большим количеством таблеток и связано с запорами и желудочно-кишечными расстройствами.

Ввиду вышеуказанных недостатков и побочных эффектов, связанных с традиционными методами лечения, желательно разработать состав, который не только эффективно снижает количество связанных с белками уремиических токсинов, но также не имеет каких-либо побочных эффектов у пациентов с СКД. Кроме того, также желательно иметь композицию/состав, которые будут экономически эффективными и подходящими для пациентов всех возрастных групп.

Одним из возможных способов подавления продукции таких растворенных веществ (уремических токсинов) является увеличение потребления пищевых волокон. Термин "волокна" включает множество углеводов и родственных веществ, устойчивых к перевариванию в тонком кишечнике. Микробы толстой кишки могут расщеплять волокна на короткоцепочечные жирные кислоты, которые обеспечивают хозяина энергией и способствуют росту микробов. Повышенная доставка волокон в толстую кишку может привести к тому, что микробы будут использовать аминокислоты для роста, а не превращать их в растворенные уремические вещества. Кроме того, волокна могут изменять микробную популяцию в толстой кишке таким образом, чтобы снизить продукцию нежелательных растворенных веществ. Волокна также могут сокращать время прохождения через толстую кишку, доступное для микробного метаболизма.

Пищевые волокна, такие как инулин, могут играть особую роль при заболевании почек, поскольку они потенциально могут снижать продукцию микробами толстой кишки полученных из белков уремических растворенных веществ без ограничения белка. Предположительно волокна могут влиять на продукцию азотистых растворенных веществ, обеспечивая энергией микробы толстой кишки. Инулин также является разновидностью олигосахарида, называемого фруктаном. Фруктаны представляют собой цепочку связанных вместе молекул фруктозы (сахара). Инулин ферментируется бактериями, которые нормализуют работу толстой кишки, и считается пребиотиком. Инулин и олигофруктоза имеют более низкую калорийность, чем обычные углеводы, потому что они не перевариваются кишечными ферментами человека. Таким образом, инулин и олигофруктоза проходят через рот, желудок и тонкий кишечник, не подвергаясь метаболизму. Некоторые исследования показывают, что почти весь принимаемый инулин или олигофруктоза попадает в толстую кишку, где полностью ферментируется микрофлорой толстой кишки, приводя к повышенной утилизации аминокислот тирозина и триптофана, что приводит к снижению выработки п-крезола и индолов.

Бетаины представляют собой полностью N-метилированные аминокислоты. Бетаины являются натуральными продуктами, которые играют важную роль в метаболизме растений и животных. Бетаин, также известный как глицинбетаин или триметилглицин, представляет собой производное глицина, в котором три метильные группы связаны с атомом азота молекулы глицина. Бетаин имеет биполярную структуру и содержит несколько химически активных метильных групп и, таким образом, может отдавать их в реакциях, катализируемых ферментами. Бетаин участвует в метаболизме гомоцистеина. Высокая концентрация гомоцистеина в крови связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Общий гомоцистеин в плазме (tHcy) увеличивается по мере снижения функции почек, и более чем у 80% людей с терминальной стадией почечной недостаточности наблюдается гипергомоцистеинемия. Бетаин используется, среди прочего, в качестве кормовой добавки и улучшителя урожая растений в стрессовых условиях, а также в косметической, фармацевтической и пищевой промышленности.

#### **Родственные заявки известного уровня техники**

CN 1504229 раскрывает иммунное средство, выводящее токсины, в виде порошка для лечения уремии, где порошок включает корень астрагала, корень аралии китайской, корневище белого атрактилиса, корень воробейника краснокорневого, corinth pink и ревень лекарственный.

WO 2005056040 относится к воздействию на уремические токсины *in vivo* при заболевании или дисфункции почек с использованием ферментов, воздействующих на уремические токсины. Композиция, раскрытая в этом документе, может включать один, два или несколько ферментов, воздействующих на уремические токсины, таких как уреазы, уриказы или креатининазы.

EP 2754446 раскрывает пробиотическую композицию для снижения уровня уремических токсинов. Раскрытая в настоящей заявке пробиотическая композиция включает: по меньшей мере один из *Lactobacillus plantarum* BCRC 12251, *Lactobacillus paracasei* BCRC 12188, *Streptococcus thermophilus* BCRC 13869 и *Enterococcus faecalis*. Указанная композиция может использоваться для удаления из крови уремических токсинов, таких как связанные с белками уремические токсины.

CN 104740611 раскрывает композицию традиционной китайской медицины для лечения уремии,

включающую лиофилизированный порошок полипептидного гормона головного мозга, траву молочая стелящегося, плоды псоралеи и полынь метельчатую. Указанная композиция нетоксична, не имеет побочных эффектов и эффективна для улучшения уремии.

US20160051600 раскрывает использование гелеобразной смеси пробиотиков и пребиотиков с синергетическим симбиотическим действием для лечения хронического заболевания почек, для снижения концентрации уремических токсинов, улучшения почечной функции пациента с повышением уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты, пара-крезолов или индолов в крови. Этот ссылочный документ раскрывает гелеобразную смесь пробиотиков и пребиотиков, содержащую воду, тростниковый сахар, глюкозу в жидком состоянии, белковый элемент, ксантановую камедь, пребиотическое волокно растительного происхождения, витамины, экстракт семян цитрусовых, лимонную кислоту, яблочную кислоту, бифидобактерии, лактобактерии, краситель, который представляет собой смесь мелкодисперсного порошкового пигмента с водой, и ароматизатор.

Из приведенного выше описания и известного предшествующего уровня техники ясно, что, хотя существуют варианты снижения уровня уремических токсинов, в том числе связанных с белками уремиических токсинов при СКД, однако многие такие варианты лечения связаны с неприятными или вредными побочными эффектами. Поэтому все еще существует потребность в композициях/составах, которые снижают уровни связанных с белками уремиических токсинов у пациентов с СКД без каких-либо побочных эффектов у людей или животных, а также обладают хорошей переносимостью при эффективной дозе и хорошим профилем безопасности.

### **Сущность изобретения**

В настоящем изобретении было обнаружено, что снижение уровня связанных с белками уремиических токсинов у пациентов с СКД (люди или животные) без каких-либо побочных эффектов, сопровождаемое хорошей переносимостью при эффективной дозе и хорошим профилем безопасности, достигается путем введения стабильной композиции/состава, включающих синергетическую комбинацию инулина и бетаина.

Соответственно, настоящая заявка представляет композиции/составы для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов.

В предпочтительном аспекте настоящая заявка представляет фармацевтические композиции/составы для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов при хронической болезни почек (СКД).

Комбинация инулина и бетаина по настоящему изобретению способна обеспечить безопасную фармацевтическую композицию/состав с усиленным и/или синергетическим эффектом по сравнению с отдельным применением инулина или бетаина или их фармацевтически приемлемых солей для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов при СКД.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции/составы, включающие синергетическую комбинацию инулина или его фармацевтически приемлемых солей и бетаина или его фармацевтически приемлемых солей.

Одним из аспектов настоящего изобретения является обеспечение композиции/состава для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов при СКД, при этом указанная композиция/состав включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является обеспечение композиции/состава, включающих синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей, для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов, таких как п-крезилсульфат (PCS) и индоксилсульфат (IS), при СКД.

Другим аспектом настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции/состава, включающих комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей в оптимизированном и/или разумно выбранном синергетическом соотношении.

Также аспектом настоящего изобретения является обеспечение подходящей лекарственной формы, включающей синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей, для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов при СКД.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является обеспечение подходящего режима дозирования композиции/состава, включающих синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей, для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов при СКД.

В предпочтительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции/составы, включающие синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей, вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В одном аспекте композиция/состав по настоящему изобретению дополнительно включает резистентный крахмал, омега-3 жирную кислоту, короткоцепочечную жирную кислоту (кислоты) (SCFA) или их комбинацию.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, включающую инулин или его фармацевтически приемлемые соли, бетаин или его фармацевтически приемлемые соли и дополнитель-

ные активные ингредиенты, выбранные из резистентного крахмала, омега-3 жирной кислоты, короткоцепочечной жирной кислоты (кислот) (SCFA) или их комбинации.

В предпочтительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции/составы, включающие синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей с дополнительными активными ингредиентами, выбранными из резистентного крахмала, омега-3 жирной кислоты, короткоцепочечной жирной кислоты (кислот) (SCFA), вместе с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Еще в одном предпочтительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает любую подходящую лекарственную форму для композиции/состава по настоящему изобретению. Предпочтительно композицию/состав по настоящему изобретению формулируют в виде пероральной лекарственной формы.

#### **Краткое описание фигур**

Фиг. 1 - эффект испытываемой композиции/состава на уровень индоксилсульфата (IS) по сравнению с контролем заболевания при 5/6-нефрэктомия-индуцированной хронической болезни почек у крыс;

фиг. 2 - эффект испытываемой композиции/состава на уровень п-крезилсульфата (PCS) по сравнению с контролем заболевания при 5/6-нефрэктомия-индуцированной хронической болезни почек у крыс.

#### **Подробное описание изобретения**

Хотя изобретение допускает различные модификации и альтернативные формы, конкретные варианты его осуществления подробно описаны в разделе Примеры ниже. Однако следует понимать, что они не предназначены для ограничения изобретения конкретными раскрытыми формами, напротив, предполагается, что изобретение охватывает все модификации, эквиваленты и альтернативы, попадающие в объем изобретения.

Кроме того, следует понимать, что вся терминология, используемая в настоящей заявке, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения каким-либо образом объема изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные выражения, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относятся варианты осуществления изобретения.

При описании вариантов осуществления настоящего изобретения и в формуле изобретения будет использоваться следующая терминология в соответствии с определениями, изложенными ниже, которые известны из уровня техники.

Формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не диктует иное.

Если не указано иное, все проценты и количества, указанные в данном разделе и в других разделах описания, следует понимать как относящиеся к процентам по массе. Приведенные количества основаны на активной массе вещества.

Термин "композиция" включает фармацевтические композиции, нутрицевтические композиции, композиции биологически активных добавок, лекарственные композиции, композиции пищевых добавок, пищевые продукты для специального медицинского назначения и любые другие подходящие композиции.

Термин "состав" включает фармацевтические составы, нутрицевтические составы, составы биологически активных добавок, лекарственные составы, составы пищевых добавок, пищевые продукты для специального медицинского назначения и любые другие подходящие составы. Термины композиция и состав используются взаимозаменяемо, если контекст не требует иного.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" в контексте настоящей заявки означает такие соли, которые с медицинской точки зрения подходят для использования при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. и соответствуют разумному соотношению польза/риск. В частности, термин "фармацевтически приемлемые соли" означает относительно нетоксичные, неорганические и органические кислотно-аддитивные соли соединений, а также сольваты, сокристаллы, полиморфы, производные и т.п. солей.

Настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию/состав, включающие синергетическую комбинацию инулина или его фармацевтически приемлемых солей и бетаина или его фармацевтически приемлемых солей, для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов, таких как п-крезилсульфат (PCS) и индоксилсульфат (IS), при хронической болезни почек (СКД). В связи с этим авторами изобретения было осуществлено масштабное исследование наряду с доклиническими исследованиями и было обнаружено, что комбинация инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей обеспечивает синергетический эффект для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов, таких как PCS и IS, при СКД.

Некоторые исследования предшествующего уровня техники показывают эффект инулина, заключающийся в снижении концентраций в плазме IS и PCS при СКД. Однако роль бетаина в снижении уровня связанных с белками уремиических токсинов, таких как IS и PCS, при СКД еще не известна. Кроме того, не сообщалось об эффектах композиции/состава по настоящему изобретению, включающих синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей, которая резко/значительно улучшает снижение уровня связанных с белками уремиических токсинов.

Синергетическая комбинация по настоящему изобретению способна обеспечить безопасную фармацевтическую композицию/состав, включающие инулин с бетаином или их фармацевтически приемлемые соли с усиленными и/или синергетическими эффектами снижения уровня связанных с белками уремических токсинов при СКД по сравнению с инулином или бетаином или их фармацевтически приемлемыми солями в отдельности.

В рамках настоящего изобретения было обнаружено, что синергетическая комбинация/состав инулина с бетаином или их фармацевтически приемлемыми солей обладает неожиданными и особенно полезными эффектами. Это делает их особенно подходящими для снижения уровня связанных с белками уремических токсинов при СКД.

Инулин можно принимать в любой подходящей форме. Более конкретно, инулин может быть выбран из его фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, полиморфов или производных. В частности, в настоящем изобретении используется сложный эфир пропионата инулина (IPE), обогащенный олигофруктозой инулин, инулина сульфат или инулин.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает инулин или его фармацевтически приемлемые соли, где количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей в композиции/составе по настоящему изобретению составляет по меньшей мере 90 мас.%, в расчете на массу композиции. В другом варианте осуществления количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению меньше чем или равно 99 мас.%, в расчете на массу композиции. Еще в одном варианте осуществления количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей, которые можно использовать в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению, составляет от 90 до 99 мас.%, в расчете на массу композиции/состава. В другом варианте осуществления количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 90 до 95 мас.%, в расчете на массу композиции. Еще в одном варианте осуществления количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 95 до 99 мас.%, в расчете на массу композиции.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает инулин или его фармацевтически приемлемые соли, где количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей в композиции/составе по настоящему изобретению составляет по меньшей мере 1 г на единицу дозы. В другом варианте осуществления композиция/состав по настоящему изобретению включает количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей меньше чем или равное 20 г на единицу дозы. Еще в одном варианте осуществления количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей, которые можно использовать в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 1 до 20 г на единицу дозы. В предпочтительном варианте осуществления количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 5 до 20 г на единицу дозы. В предпочтительном варианте осуществления прием инулина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от около 1 до 20 г в день.

Композиция по настоящему изобретению также включает бетаин в синергетической комбинации с инулином, при этом бетаин может участвовать в метаболизме гомоцистеина. Бетаин можно принимать в любой подходящей форме. В частности, бетаин может быть выбран из его фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, полиморфов или производных. Более конкретно, бетаин может быть в гигроскопической или негигроскопической форме. В частности, бетаин может быть в форме моногидрата, безводной формы, глицин бетаина или его фармацевтически приемлемых солей, таких как бетаин гидрохлорид.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает бетаин или его фармацевтически приемлемые соли, где количество бетаина в композиции/составе по настоящему изобретению составляет по меньшей мере 0,5 мас.%, в расчете на массу композиции. В другом варианте осуществления количество бетаина или его фармацевтически приемлемых солей в композиции/составе по настоящему изобретению меньше чем или равно 10 мас.%, в расчете на массу композиции. Еще в одном варианте осуществления композиция/состав по настоящему изобретению включает бетаин или его фармацевтически приемлемые соли в разумно выбранном количестве в диапазоне от 0,5 до 10 мас.%, в расчете на массу композиции. В другом варианте осуществления количество бетаина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,5 до 5 мас.%, в расчете на массу композиции. Еще в одном варианте осуществления количество бетаина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 5 до 10 мас.%, в расчете на массу композиции.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает бетаин или его фармацевтически приемлемые соли, где количество бетаина или его фармацевтически приемлемых солей в композиции/составе по настоящему изобретению составляет по меньшей мере 1 мг на единицу дозы. В другом варианте осуществления композиция/состав по настоящему изобретению включает количество бетаина или его фармацевтически приемлемых солей меньше чем или равное 1000 мг на единицу дозы. Еще в одном варианте осуществления количество бетаина или его фармацевтически приемлемых солей, которые можно использовать в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению, составляет от 1 до 1000 мг на единицу дозы. В предпочтитель-

ном варианте осуществления количество бетаина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 1 до 1000 мг на единицу дозы. В предпочтительном варианте осуществления прием бетаина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от около 1 до 1000 мг в день.

Еще в одном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает синергетическую комбинацию инулина или его фармацевтически приемлемых солей в диапазоне от 90 до 99 мас.%, в расчете на массу композиции и бетаина или его фармацевтически приемлемых солей в диапазоне от 0,5 до 10 мас.%, в расчете на массу композиции.

В композиции/составе по настоящему изобретению используют бетаин или его фармацевтически приемлемые соли в комбинации с инулином или его фармацевтически приемлемыми солями для обеспечения синергетического эффекта и усиления эффекта инулина или его фармацевтически приемлемых солей в снижении уровня связанных с белками уремиических токсинов при СКД. В другом варианте осуществления в композиции/составе по настоящему изобретению используют инулин или его фармацевтически приемлемые соли в комбинации с бетаином или его фармацевтически приемлемыми солями в разумно оптимизированном соотношении (мас./мас.) от 1:0,006 до 1:0,111 для синергетического снижения уровней связанных с белками уремиических токсинов при СКД.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Еще в одном варианте осуществления композиция/состав по настоящему изобретению дополнительно включает другие активные ингредиенты, такие как резистентный крахмал, омега-3 жирная кислота, короткоцепочечная жирная кислота (кислоты) (SCFA), или любую их комбинацию.

Еще в одном варианте осуществления композиция/состав по настоящему изобретению включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей с дополнительными активными ингредиентами и фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Дополнительные активные ингредиенты, такие как резистентный крахмал, омега-3 жирная кислота, короткоцепочечная жирная кислота (кислоты) (SCFA) или любая их комбинация, могут дополнительно усиливать эффект синергетической комбинации инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей с резистентным крахмалом. В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей с резистентным крахмалом и фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В одном варианте осуществления количество резистентного крахмала, которое можно использовать в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению, составляет от 0,8 до 9 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

В другом варианте осуществления количество резистентного крахмала, которое можно использовать в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению, составляет от 0,5 до 20 г на единицу дозы. В предпочтительном варианте осуществления количество принимаемого резистентного крахмала составляет от 0,5 до 20 г в день.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей с омега-3 жирной кислотой. В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей с омега-3 жирной кислотой и фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В одном варианте осуществления омега-3 жирная кислота может представлять собой альфа-линоленовую кислоту (ALA), эйкозапентаеновую кислоту (EPA), докозагексаеновую кислоту (DHA) или их комбинацию. В предпочтительном варианте осуществления количество омега-3 жирной кислоты, которое можно использовать в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению, составляет от 0,89 до 9 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

В предпочтительном варианте осуществления количество омега-3 жирной кислоты, которое можно использовать в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению, составляет от 100 мг до 3 г на единицу дозы. В предпочтительном варианте осуществления количество принимаемой омега-3 жирной кислоты составляет от 100 мг до 3 г в день.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей с SCFA или ее фармацевтически приемлемыми солями. В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция/состав по настоящему изобретению включает синергетическую комбинацию инулина и бетаина или их фармацевтически приемлемых солей с SCFA и фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В одном варианте осуществления SCFA представляют собой линейные или разветвленные C1-C5-

монокарбоновые органические кислоты, такие как уксусная, пропионовая, масляная и изовалериановая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли SCFA включают, но не ограничиваются этим, пропионат натрия, бутират натрия и т.д. В другом варианте осуществления SCFA можно использовать в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению в диапазоне от 0,8 до 8,2 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

В предпочтительном варианте осуществления количество SCFA, которое можно использовать в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению, составляет от 150 мг до 3 г на единицу дозы. В предпочтительном варианте осуществления количество принимаемой SCFA составляет от около 150 мг до 3 г в день.

Еще в одном варианте осуществления фармацевтические композиции/составы по настоящему изобретению получают/обеспечивают в любой подходящей форме для введения, такой как твердая и жидкая лекарственная форма. Твердая лекарственная форма включает пероральную лекарственную форму, такую как порошок, таблетка, капсула, твердая капсула, заполненная жидкостью или твердым веществом, мягкая капсула, пилюля, саше, гранула и т.д. Жидкая лекарственная форма включает пероральную лекарственную форму, такую как раствор, суспензия, эмульсия, сироп и т.д.

Термин "эксципиент" или "подходящий эксципиент", используемый в настоящей заявке, означает фармакологически неактивный компонент. Эксципиенты, которые можно использовать при получении фармацевтической композиции/состава по настоящему изобретению, обычно безопасны и нетоксичны. Ссылка на эксципиент включает как один, так и более одного такого эксципиента. Совместно переработанные эксципиенты также входят в объем настоящего изобретения. Еще в одном варианте осуществления композиция/состав по настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемые носители/наполнители/разбавители или эксципиенты для получения желаемой композиции/состава или лекарственной формы. "Фармацевтически приемлемые носители/растворители/разбавители или эксципиенты" в контексте настоящей заявки означают, без ограничения, любые адъюванты, носители, подсластители, ароматизаторы (усилители вкуса), разбавители, консерванты, красители/красящие вещества, поверхностно-активные вещества, смачивающие агенты, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, комплексообразующие агенты, стабилизаторы, изотонические агенты, растворители, эмульгаторы, инкапсулирующие агенты, полимеры, агенты покрытия, воск, инкапсулирующие полимерные системы доставки. Эксципиенты могут также включать антиадгезивы, антиоксиданты, связующие, модификаторы pH, растворители, покрытия, вспомогательные вещества для прессования, разрыхлители, смягчающие вещества, наполнители, пленкообразующие вещества, ароматизаторы, глиданты (усилители текучести), смазывающие вещества, консерванты, сорбенты, антислеживающие агенты, пищевые добавки или воду для гидратации.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемые эксципиенты представляют собой ароматизаторы и подсластители.

Подсластители в настоящем изобретении включают, но не ограничиваются этим, лактит, мальтит, маннит, сорбит, сахарозу, ксилит, ацесульфам калия, алитам, аспартам, прессованный сахар, кондитерский сахар, декстрозу, эритрит, фруктозу, глицерин, глицин, изомальт, жидкую глюкозу, мальтозу, неогесперидин дигидрохалкон, неотам, сахарин, сахарин натрия, цикламат натрия, сукралозу, тагатозу, тауматин, трегалозу и т.п. Количество подсластителя в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению используют в диапазоне от около 0,01 до 1 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Используемый ароматизатор может представлять собой перорально приемлемые натуральные или синтетические ароматизаторы, натуральные эссенции, экстрагируемые эссенции, эфирные масла или их смесь, не ограничиваясь адипиновой кислотой, н-бутиллактатом, кондитерским сахаром, бензоатом денатония, дибутилсебацатом, этилацетатом, этилактатом, этилмальтолом, этилванилином, этилцеллюлозой, фумаровой кислотой, лейцином, яблочной кислотой, мальтолом, ментолом, метионином, глутаматом натрия, фосфорной кислотой, пропионовой кислотой, ацетатом натрия, лактатом натрия, пропионатом натрия, винной кислотой, тимолом, триэтилцитратом, ванилином, ванильной, ананасовой, смешанной фруктовой, банановой, апельсиновой, гераниевой, гераниевой эссенцией, эфирным маслом эвкалипта, миндальным маслом, фруктовыми ароматизаторами, медом или т.п. Количество ароматизатора в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению используют в диапазоне от 0,01 до 3 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Разбавитель выбирают из микрокристаллической целлюлозы, лактозы (безводной/моногидрата/высушенной распылением), порошкообразной целлюлозы, силикатизированной микрокристаллической целлюлозы, альгината аммония, карбоната кальция, лактата кальция, двухосновного фосфата кальция (безводного/двухосновного дегидрата/трехосновного), силиката кальция, сульфата кальция, ацетата целлюлозы, прессуемого сахара, кондитерского сахара, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, декстратов, декстрина, декстрозы, эритрита, этилцеллюлозы, фруктозы, фумаровой кислоты, глицерилпальмитостеарата, изомальта, каолина, лактита, карбоната магния, оксида магния, мальтодекстрина, мальтозы, маннита, среднецепочечных триглицеридов, полидекстрозы, полиметакрилатов, симетикона, альгината натрия, хлорида натрия, сорбита, стерилизуемой кукурузы, сахаро-



зы, сахарных сфер, сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, талька, трагаканта, трегалозы, ксилита и т.п. Количество разбавителя в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 0 до 10 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Связующее выбирают из гипромеллозы, арабийской камеди, агара, альгиновой кислоты, карбоната кальция, лактата кальция, карбомеров, натрий карбоксиметилцеллюлозы, каррагенана, фталата ацетата целлюлозы, цератония, хитозана, коповидона, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, хлопкового масла, декстратов, декстрина, декстрозы, этилцеллюлозы, желатина, глицерилбегената, гуаровой камеди, гидрогенизированного растительного масла типа I, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, лактозы, жидкой глюкозы, низкозамещенной гипромеллозы, алюмосиликата магния, мальтодекстрина, мальтозы, метилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, пектина, полоксамера, поликарбофила, полидекстрозы, полиэтиленоксида, полиметакрилатов, повидона, альгината натрия, стеариновой кислоты, сахарозы, подсолнечного масла, трикаприлина, витамина E полиэтиленгликоль сукцината, зеина и т.п. Количество связующего в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 0 до 10 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Разрыхлитель выбирают из натрийкроскармеллозы, кросповидона, карбоксиметилцеллюлозы (натрия/кальция), натрий крахмал гликолята, альгиновой кислоты, альгината кальция, порошкообразной целлюлозы, хитозана, коллоидного диоксида кремния, кукурузного крахмала, докузата натрия, глицина, гуаровой камеди, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, алюмосиликата магния, метилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, полакрилина калия, повидона, альгината натрия, прежелатинизированного крахмала и т.п. Количество разрыхлителя в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 0 до 10 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Смазывающее вещество выбирают из стеарата магния, стеарата цинка, стеарата кальция, моностеарата глицерина, бегената глицерина, пальмитостеарата глицерина, гидрогенизированного касторового масла, гидрогенизированного растительного масла типа I, легкого минерального масла, лаурилсульфата магния, среднепечочных триглицеридов, минерального масла, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, полоксамера, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, хлорида натрия, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, талька, бензоата калия и т.п. Количество смазывающего вещества в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 0 до 5 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Глидант выбирают из коллоидного диоксида кремния, талька, трехосновного фосфата кальция, порошкообразной целлюлозы, оксида магния, силиката магния, трисиликата магния и т.п. Количество глиданта в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 0 до 5 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Слой покрытия для композиции/состава по настоящему изобретению выбирают из пленочного покрытия, уплотняющего покрытия или энтеросолюбильного покрытия. Общее количество агента покрытия в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 0 до 10 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Вещество уплотняющего покрытия выбрано из Instamoistshield (гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана, этилцеллюлоза), желатина, коповидона, гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, ванилина, гидроксипропилцеллюлозы, гуаровой камеди, малеиновой кислоты, гипромеллозы, полиметакрилатов, метилцеллюлозы и т.п. Количество вещества уплотняющего покрытия в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 0 до 3,0 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Вещество энтеросолюбильного покрытия выбирают из Instacoat EN НРМС Р (фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоль, диоксид титана, красный оксид железа), метакрилатного сополимера, шеллака, альгината натрия, ацетилтрибутилцитрата, карбомеров, фталата ацетата целлюлозы, гуаровой камеди, ацетатсукцината гипромеллозы, фталата гипромеллозы, полиметакрилатов, поливинилацетатфталата, хлорида калия, глицерина, Sureteric, трибутилцитрата, триэтилцитрата, триолеина, белого воска, зеина, фталата ацетата целлюлозы с этилцеллюлозой, хитозана, гидроксипропилцеллюлозы и т.п. Количество вещества энтеросолюбильного покрытия в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 0 до 10,0 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Вещество пленочного покрытия выбирают из Instacoat Universal (гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, тальк, диоксид титана), гуаровой камеди, гипромеллозы, повидона, гидроксипропилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, полидекстрозы, этилцеллюлозы, метилцеллюлозы, желатина, глицерина, мальтодекстрина и т.п. Количество вещества пленочного покрытия в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению составляет от 0 до 3,0 мас.%, в расчете на массу композиции/состава.

Растворитель выбирают из воды, спирта, изопропилового спирта, пропиленгликоля, миндального масла, бензилового спирта, бензилбензоата, бутиленгликоля, диоксида углерода, касторового масла, кукурузного масла (маиса), хлопкового масла, дибутилфталата, диэтилфталата, диметилового эфира, альбумина, диметилфталата, диметилсульфоксида, диметилацетамида, этилацетата, этиллактата, этилолеата,

глицерина, гликофуrolа, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, легкого минерального масла, среднецепочечных триглицеридов, метиллактата, минерального масла, моноэтаноламина, октилдодеканола, оливкового масла, арахисового масла, полиэтиленгликоля, полиоксил 35 касторового масла, пропиленкарбоната, пирролидона, сафлорового масла, кунжутного масла, соевого масла, подсолнечного масла, триацетина, трикаприлина, триэтаноламина, триэтилцитрата, триолеина, смешивающихся с водой растворителей и т.п. Количество растворителя в фармацевтической композиции/составе по настоящему изобретению используют в достаточном количестве.

Солнубилизирующий агент выбирают из полисорбата 80, лаурилсульфата натрия, анионного эмульгирующего воска, глицерина, неионного эмульгирующего воска, глицерилмоноолеата, фосфолипидов, полиоксиэтиленалкиловых эфиров, производных полиоксиэтилен-касторового масла, полиоксиэтиленовых эфиров сорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстеаратов, полиоксилглицеридов, сложных эфиров сорбитана, триэтилцитрата, витамина Е полиэтиленгликоль сукцината, микрокристаллической целлюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, диэтаноламина, этиленгликоля, пальмитостеарата, глицеринмоностеарата, гипромеллозы, ацетатсукцината гипромеллозы, лецитина, простых алкиловых эфиров полиэтилена, оксида алюминия, поли(метилвинилового эфира/малеинового ангидрида), карбоната кальция, кросповидона, циклодекстринов, фруктозы, гидроксипропилбетадекса, олеилового спирта, повидона, бензалкония хлорида, бензетония хлорида, бензилового спирта, бензилбензоата, цетилпиридиния хлорида, меглумина, полоксамера, пирролидона, бикарбоната натрия, стеариновой кислоты, сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, трикаприлина, триолеина, докузата натрия, глицина, спирта, самоэмульгирующегося глицерилмоноолеата, катионного бензетония хлорида, цетримида, ксантановой камеди, лауриновой кислоты, миристилового спирта, бутилпарабена, этилпарабена, метилпарабена, пропилпарабена, сорбиновой кислоты и т.п. Количество солнубилизирующего агента в фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет от 0 до 5 мас.%, в расчете на массу композиции.

Антиоксидант выбирают из пропилгаллата, лецитина, витамина Е, токоферола, сезамина, сезамола, сезамолина, альфа-токоферола, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, fumarовой кислоты, яблочной кислоты, метабисульфита натрия, бутилированного гидроксианизола (ВНА), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ) и т.п. Количество антиоксиданта в фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет от 0 до 1 мас.%, в расчете на массу композиции.

Консервант выбирают из диазолидинилмочевины, йодопропилбутилкарбамата, витамина Е (альфа-токоферола) и его производных, включая витамин Е ацетат (альфа-токоферола ацетат), витамина С (аскорбиновая кислота), бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), бутилированного гидроксианизола (ВНА), сложных эфиров *p*-гидроксibenзойной кислоты, этилпарабена, пропилпарабена, бутилпарабена и т.п. Количество консерванта в фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет от 0 до 1 мас.%, в расчете на массу композиции.

В другом варианте эксципиенты присутствуют в количестве, достаточном для получения подходящей композиции/состава или лекарственной формы.

Активные компоненты, которые присутствуют в композиции/составе, можно использовать в наиболее подходящем физическом состоянии для изготовления подходящей формы для введения. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно предназначена для перорального введения, и предпочтительной формой является твердая или жидкая форма. Для получения этих твердых форм, в частности порошка или гранул в форме саше, или для заполнения капсул или таблеток, ингредиенты, которые в естественном виде находятся в жидком состоянии, могут быть подходящим образом адаптированы для получения твердых форм. Например, поскольку масляная кислота является жидкостью, может использоваться твердая соль кислоты, такая как, например, бутират кальция, бутират натрия, пропионат натрия или бета-гидроксibuтират, или сама кислота может быть нанесена на твердый субстрат из инертного материала известным методом распылительной сушки или адсорбцией. В качестве твердых субстратов можно использовать эксципиенты, которые обычно используются для приготовления порошков или гранул, такие как, например, пектин, моносахаридные и полисахаридные сахара, альгинаты, микрокристаллическая целлюлоза, аравийская камедь, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, алкильные производные или гидроксialкильные производные целлюлозы с низкой, средней и высокой вязкостью, одноосновные и полиосновные минеральные соли, циклодекстрин, алкилциклодекстрин, гидроксialкилциклодекстрин, пирролидоны или производные, соли и/или сложные эфиры монокарбоновых органических кислот, соли и/или сложные эфиры поликарбоновых органических кислот, неорганические субстраты, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк и органические и неорганические ионообменные смолы. Для получения порошка из жидкости распыление осуществляют путем сушки суспензии жидкой масляной кислоты и твердого субстрата методом распылительной сушки, или масляная кислота адсорбируется на одном из вышеуказанных субстратов.

Некоторые примеры композиций по настоящему изобретению описаны ниже:

**Композиция/Состав 1 - Синергетическая комбинация/смесь**

№ п/п	Ингредиенты	Количество (% масс./масс.)
1.	Инулин или его фармацевтически приемлемые соли	90-99
2.	Бетаин или его фармацевтически приемлемые соли	0,5-10

**Композиция/Состав 2 - Синергетическая комбинация/смесь**

№ п/п	Ингредиенты	Количество (% масс./масс.)
1.	Инулин или его фармацевтически приемлемые соли	90-99
2.	Бетаин или его фармацевтически приемлемые соли	0,5-10
3.	Резистентный крахмал	0,8-9

**Композиция/Состав 3 - Синергетическая комбинация/смесь**

№ п/п	Ингредиенты	Количество (% масс./масс.)
1.	Инулин или его фармацевтически приемлемые соли	90-99
2.	Бетаин или его фармацевтически приемлемые соли	0,5-10
3.	Омега-3 жирная кислота	0,89-9

**Композиция/Состав 4 - Синергетическая комбинация/смесь**

№ п/п	Ингредиенты	Количество (% масс./масс.)
1.	Инулин или его фармацевтически приемлемые соли	90-99
2.	Бетаин или его фармацевтически приемлемые соли	0,5-10
3.	Короткоцепочечная жирная кислота (SCFA) или ее фармацевтически приемлемые соли	0,8-8,2

**Композиция/Состав 5 - Синергетическая комбинация/смесь**

№ п/п	Ингредиенты	Количество (% масс./масс.)
1.	Инулин или его фармацевтически приемлемые соли	90-99
2.	Бетаин или его фармацевтически приемлемые соли	0,5-10
3.	Резистентный крахмал	0,8-9
4.	Омега-3 жирная кислота	0,89-9
5.	Короткоцепочечная жирная кислота (SCFA) или ее фармацевтически приемлемые соли	0,8-8,2

**Общий способ получения составов по настоящему изобретению**

Настоящее изобретение также обеспечивает способ получения фармацевтической композиции/состава по настоящему изобретению. После того, как композиция по настоящему изобретению будет получена в настоящей заявке, специалист в данной области может дополнительно адаптировать представленный ниже способ, с подходящими модификациями, для получения фармацевтических композиций/составов по настоящему изобретению.

Общий способ получения:

Процедура изготовления: (лекарственная форма в виде порошка)

1. Точно отвесить все ингредиенты в отдельных контейнерах.
2. Отдельно просеять предварительно отвешенные ингредиенты через сито #40.
3. Смешивать все просеянные вещества с использованием блендера в течение примерно 30 мин при скорости около 20 об/мин и хранить смесь в контейнере с двойным полиэтиленовым покрытием и плотно запечатать полиэтиленовые пакеты, и держать пакет диоксида кремния между полиэтиленовыми пакетами для защиты от влаги.
4. Заполнить смесь, полученной на стадии 3, саше или другой подходящий упаковочный материал.
5. На всех стадиях изготовления поддерживается температура не более 25°C и относительная влажность 40%.

Процедура изготовления: (лекарственная форма в виде капсул)

1. Точно отвесить все ингредиенты в отдельных контейнерах.
2. Пропустить предварительно отвешенные ингредиенты отдельно через сито #30.
3. Смешать содержимое стадии 2 в блендере на медленной скорости.
4. Пропустить предварительно отвешенное смазывающее вещество через сито # 40. Перенести его в блендер и перемешать в блендере.
5. Заполнить и запечатать смесь, полученную на стадии 4, в оболочках капсул из НРМС.
6. Переместить заполненные капсулы в загрузочный бункер машины для полировки и визуального контроля, чтобы удалить остатки порошка, приставшие к оболочкам капсул.
7. На всех стадиях изготовления поддерживается температура не более 25°C и относительная влажность 40%.

Процедура изготовления: (лекарственная форма в виде таблетки)

1. Отдельно отвесить ингредиенты и просеять их через подходящее сито.
2. Смешать предварительно отвешенные ингредиенты.
3. Приготовить густую массу путем добавления связующего раствора к смешанным ингредиентам и просеять густую массу для получения гранул.
4. Сушить гранулы, полученные на стадии 3, до тех пор, пока уровень влагосодержания (LOD) не снизится до 1,3-1,7 мас./мас.%, для получения полувысушенных гранул.
5. Просеять полувысушенные гранулы, полученные на стадии 4, через подходящее сито.
6. Добавить смазывающие вещества или глиданты к полувысушенным гранулам, полученным на стадии 5, и прессовать гранулы в таблетку.
7. Способ дополнительно включает получение уплотняющего покрытия и раствора энтеросолюбильного покрытия для таблеток с энтеросолюбильным покрытием и раствора пленочного покрытия для таблеток с пленочным покрытием.
8. На всех стадиях изготовления поддерживается температура не более 25°C и относительная влажность 40%.

Процедура изготовления: (лекарственная форма в виде раствора)

1. Точно отвесить все ингредиенты в отдельных контейнерах.
2. Отдельно просеять предварительно отвешенные ингредиенты через сито #40.
3. Добавить в смеситель все просеянные ингредиенты вместе с растворителем.
4. Хорошо перемешать и продолжать перемешивание до получения прозрачного раствора.
5. На всех стадиях изготовления поддерживается температура не более 25°C и относительная влажность 40%.

### Примеры

Должно быть понятно, что приведенные выше примеры являются просто иллюстрацией настоящего изобретения. Возможны некоторые модификации изделий и/или способов, которые используются, с достижением при этом целей изобретения. Такие модификации рассматриваются как входящие в объем заявленного изобретения. Следующие ниже примеры представлены для иллюстрации фармацевтических композиций/составов по настоящему изобретению. Примеры также обеспечивают и/или демонстрируют эффективность или синергетический эффект фармацевтической композиции/состава по настоящему изобретению. Эти примеры не предназначены для включения всех аспектов объекта изобретения, раскрытых в настоящей заявке, а скорее для иллюстрации репрезентативных способов, композиций и результатов. Эти примеры не предназначены для исключения эквивалентов и вариаций настоящего изобретения, которые очевидны для специалиста в данной области.

Пример 1.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	88,52
2	Бетаин	11,46
3	Ароматизатор (апельсин)	0,01
4	Подсластитель (ксилит)	0,01
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 2.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	90,00
2	Бетаин	10,00
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 3.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	95,97
2	Бетаин	2,88
3	Ароматизатор (ваниль)	0,96
4	Подсластитель (сукралоза)	0,19
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 4.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	98,99
2	Бетаин	0,99
3	Ароматизатор (фруктовый микс)	0,01
4	Подсластитель (сахароза)	0,01
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 5.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	99,67
2	Бетаин	0,11
3	Ароматизатор (банан)	0,11
4	Подсластитель (аспартам)	0,11
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 6.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	90,01
2	Бетаин	0,90
3	Резистентный крахмал	9,00
4	Ароматизатор (фруктовый микс)	0,09
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 7.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Сложный эфир инулин-пропионата	94,07
2	Бетаин гидрохлорид	0,94
3	Резистентный крахмал	4,70
4	Ароматизатор (ваниль)	0,09
5	Подсластитель (аспартам)	0,19
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 8.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	90,01
2	Бетаин	0,90
3	Омега-3 жирная кислота	9,00
4	Ароматизатор (апельсин)	0,09
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 9.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Сложный эфир инулин-пропионата	97,86
2	Бетаин безводный	0,93
3	Омега-3 жирная кислота	0,93
4	Ароматизатор (фруктовый микс)	0,09
5	Подсластитель (маннит)	0,19
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 10.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	90,66
2	Бетаин	0,91
3	SCFA (бутират натрия)	8,16
4	Ароматизатор (банан)	0,09
5	Подсластитель (сорбит)	0,18
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 11.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	98,89
2	Бетаин	0,56
3	Ароматизатор (фруктовый микс)	0,22
4	Подсластитель (сахароза)	0,33
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 12.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Обогащенный олигофруктозой инулин	95,45
2	Бетаин гидрохлорид	4,09
3	Ароматизатор (апельсин)	0,18
4	Подсластитель (сукралоза)	0,27
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 13.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	95,15
2	Бетаин	1,90
3	Омега-3 жирная кислота	1,90
4	Резистентный крахмал	0,95
5	Ароматизатор (банан)	0,10
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 14.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	94,34
2	Бетаин	1,80
3	Омега-3 жирная кислота	2,70
4	SCFA (пропионат натрия)	0,90
5	Ароматизатор (ваниль)	0,09
6	Подсластитель (сукралоза)	0,18
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 15.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулина сульфат	93,75
2	Глицин Бетаин	5,09
3	Омега-3 жирная кислота	0,89
4	Ароматизатор (фруктовый микс)	0,09
5	Подсластитель (аспартам)	0,18
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 16.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	93,94
2	Бетаин	1,71
3	SCFA (бутират натрия)	1,71
4	Резистентный крахмал	2,56
5	Ароматизатор (апельсин)	0,09
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 17.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	96,40
2	Бетаин	2,51
3	Резистентный крахмал	0,84
4	Ароматизатор (банан)	0,08
5	Подсластитель (сорбит)	0,17
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 18.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Обогащенный олигофруктозой инулин	91,44
2	Глицин Бетаин	7,48
3	SCFA (бутират натрия)	0,83
4	Ароматизатор (фруктовый микс)	0,08
5	Подсластитель (ксилит)	0,17
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 19.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	94,00
2	Бетаин	1,00
3	Резистентный крахмал	5,00
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 20.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	91,96
2	Бетаин	2,68
3	Омега-3 жирная кислота	5,36
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 21.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулин	92,00
2	Бетаин	3,20
3	SCFA (бутират натрия)	4,80
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 22.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Сложный эфир инулин-пропионата	92,88
2	Глицин Бетаин	2,06
3	SCFA (пропионат натрия)	5,06
	<b>Конечная масса порошка</b>	<b>100</b>

Пример 23.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Сложный эфир инулин-пропионата	94,74
2	Бетаина гидрохлорид	1,58
3	МСС рН 101	1,05
4	Кроскармеллоза натрия	1,05
5	Стеарат магния	0,53
6	Тальк	0,42
7	Стеарат цинка	0,32
8	Коллоидный диоксид кремния	0,32
	<b>Конечная масса капсулы</b>	<b>100,00</b>

Пример 24.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Инулина сульфат	90,36
2	Бетаин безводный	2,26
3	МСС рН 101	1,66
4	Кроскармеллоза натрия	1,51
<b>Раствор связующего</b>		
5	Гипромеллоза	1,51
6	Полисорбат 80	1,51
7	ПА	сколько потребуется
8	Вода	сколько потребуется
<b>Экстрагранулярные ингредиенты</b>		
9	Стеарат магния	0,45
10	Тальк	0,15
11	Стеарат цинка	0,30
12	Коллоидный диоксид кремния	0,30
	<b>Конечная масса капсулы</b>	<b>100,00</b>

Пример 25.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
<b>Внутригранулярные ингредиенты</b>		
1	Сложный эфир инулин-пропионата	94,74
2	Глицин Бетаин	0,74
4	Моногидрат лактозы	1,05
5	Натрий крахмалгликолят	1,05
<b>Раствор связующего</b>		
6	PVP K-30	0,53
7	Полисорбат 80	1,05
9	ПА	сколько потребуется
10	Вода	сколько потребуется
<b>Экстрагранулярные ингредиенты</b>		
11	Натрий крахмалгликолят	0,53
12	Стеарат магния	0,16
13	Коллоидный диоксид кремния	0,16
	<b>Конечная масса таблетки</b>	<b>100</b>

Пример 26.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
<b>Сухое смешивание</b>		
1	Обогащенный олигофруктозой инулин	92,78
2	Бетаин гидрохлорид	1,03
3	МСС рН 102	1,24
4	Кросповидон	0,62
5	Кроскармеллоза натрия	0,41
6	Стеарат магния	0,52
7	Коллоидный диоксид кремния	0,31
<b>Ингредиенты уплотняющего покрытия</b>		
8	InstaMoistshield	0,62
9	Изопропиловый спирт	сколько потребуется
10	Метилендихлорид	сколько потребуется
<b>Ингредиенты энтросолюбильного покрытия</b>		
11	Instacoat EN НРМС Р	2,47
12	Изопропиловый спирт	сколько потребуется
13	Метилендихлорид	сколько потребуется
	<b>Конечная масса таблетки с энтросолюбильным покрытием</b>	<b>100,00</b>

Пример 27.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Инулина сульфат	93,46
2	Бетаин безводный	1,87
3	Ароматизатор (ваниль)	0,37
4	Подсластитель (сукралоза)	0,09
5	Глицерин	3,74
6	Консервант (метилпарабен)	0,37
7	Антиоксидант (лецитин)	0,09
8	Вода	сколько потребуется
	<b>Конечная масса раствора</b>	<b>100</b>

Пример 28.

№ п/п	Ингредиенты	% масс./масс.
1	Обогащенный олигофруктозой инулин	95,24
2	Глицин Бетаин	2,86
3	Ароматизатор (фруктовый микс)	0,19
4	Подсластитель (аспартам)	0,05
5	Глицерин	1,43
6	Консервант (этилпарабен)	0,19
7	Антиоксидант (фумаровая кислота)	0,05
8	Вода	сколько потребуется
	<b>Конечная масса раствора</b>	<b>100</b>

Пример 29. Данные стабильности примера 2

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	101,50%	97,90%	98,10%	98,20%	97,60%
2.2	Бетаин	90% - 110%	102,00%	99,80%	100,20%	98,50%	97,20%

Пример 30. Данные стабильности примера 3

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	99,60%	98,90%	98,60%	98,60%	97,90%
2.2	Бетаин	90% - 110%	102,40%	100,20%	99,70%	99,30%	98,70%

Пример 31. Данные стабильности примера 4

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	98,70%	99,10%	98,00%	97,60%	97,90%
2.2	Бетаин	90% - 110%	99,40%	97,90%	99,70%	97,20%	98,20%



Пример 32. Данные стабильности примера 6

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	99,80%	98,30%	97,40%	97,20%	98,20%
2.2	Бетаин	90% - 110%	97,50%	98,50%	97,40%	98,10%	97,50%

Пример 33. Данные стабильности примера 8

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	98,30%	97,60%	98,20%	97,20%	96,20%
2.2	Бетаин	90% - 110%	99,10%	98,90%	97,40%	98,10%	97,30%
2.3	Омега-3 жирная кислота	90% - 110%	97,30%	96,80%	97,40%	96,80%	96,70%

Пример 34. Данные стабильности примера 10

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	97,90%	97,20%	98,10%	97,30%	96,40%
2.2	Бетаин	90% - 110%	97,20%	98,10%	98,20%	97,50%	96,80%
2.3	SCFA (бутират натрия)	90% - 110%	95,40%	94,20%	95,40%	94,10%	94,50%

Пример 35. Данные стабильности примера 11

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	98,30%	97,60%	98,20%	97,20%	96,20%
2.2	Бетаин	90% - 110%	97,50%	98,50%	97,40%	98,10%	97,50%

Пример 36. Данные стабильности примера 13

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	96,90%	95,60%	96,40%	95,20%	96,30%
2.2	Бетаин	90% - 110%	98,10%	97,80%	97,30%	96,90%	96,50%
2.3	Омега-3 жирная кислота	90% - 110%	96,40%	95,70%	96,10%	95,10%	94,70%

Пример 37. Данные стабильности примера 14

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	95,60%	94,50%	94,70%	93,70%	94,30%
2.2	Бетаин	90% - 110%	98,40%	97,50%	96,50%	96,40%	96,30%
2.3	Омега-3 жирная кислота	90% - 110%	95,70%	94,60%	93,70%	94,60%	94,80%
2.4	SCFA (пропионат натрия)	90% - 110%	94,20%	94,60%	94,10%	92,90%	93,10%

Пример 38. Данные стабильности примера 16

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	95,60%	95,10%	96,00%	94,60%	94,70%
2.2	Бетаин	90% - 110%	97,30%	96,30%	97,30%	96,40%	96,40%
2.3	SCFA (бутират натрия)	90% - 110%	95,80%	94,60%	94,10%	92,90%	92,70%

## Пример 39. Данные стабильности примера 17

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	97,60%	97,10%	97,50%	97,30%	97,70%
2.2	Бетаин	90% - 110%	97,30%	96,30%	97,30%	96,40%	96,20%

## Пример 40. Данные стабильности примера 19

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	99,60%	98,90%	98,60%	98,60%	97,90%
2.2	Бетаин	90% - 110%	97,30%	96,30%	97,30%	96,40%	96,40%

## Пример 41. Данные стабильности примера 20

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	98,60%	98,10%	97,10%	97,60%	96,70%
2.2	Бетаин	90% - 110%	98,30%	98,30%	97,80%	97,40%	97,40%
2.3	Омега-3 жирная кислота	90% - 110%	96,80%	96,50%	96,10%	95,90%	95,70%

## Пример 42. Данные стабильности примера 21

№ п/п	Продолжительность исследования		Начальный	3М 40°C/75% RH	3М 25°C/60% RH	6М 40°C/75% RH	6М 25°C/60% RH
	Испытание	Характеристика					
1	Описание	Белый сыпучий порошок	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
2	<b>Анализ</b>						
2.1	Инулин	90% - 110%	97,60%	97,10%	98,10%	97,90%	97,70%
2.2	Бетаин	90% - 110%	97,50%	97,30%	98,10%	97,90%	97,20%
2.3	SCFA (бутират натрия)	90% - 110%	95,80%	94,60%	94,10%	94,50%	94,40%

\*RH=относительная влажность

## Пример 43. Исследование на животных

Эффект композиций по настоящему изобретению и других испытываемых и контрольных композиций исследовали на животных. Для этого исследования осуществляли сравнительный анализ эффекта синергетической комбинации или композиции/состава, включающих инулин и другие активные ингредиенты, против 5/6 нефрэктомия-индуцированной хронической болезни почек (СКД) у крыс. Осуществляли следующие испытания:

Восемьдесят четыре (84) самки крыс (крысы Wistar (*Rattus norvegicus*)), разделенные на 14 групп (по 6 в каждой группе), содержали в помещении для животных в условиях 12-часового цикла свет/темнота, с температурой и относительной влажностью в диапазоне 19-25±2°C и 30-70%, соответственно. Для поддержания соответствующих условий температуру и относительную влажность регистрировали три раза в день. Всем животным давали акклиматизироваться в течение как минимум пяти дней. Животных выдерживали в условиях проведения испытаний не менее 30 мин один раз в течение периода акклиматизации для снижения стресса. Животных взвешивали в день поступления и ежедневно наблюдали за отклонениями, если таковые имелись. Также велись подробные записи акклиматизации. Крыс содержали по 3 на клетку в чистых стерилизованных полипропиленовых клетках. На протяжении всего эксперимента животным давали стандартный сертифицированный корм для крыс в гранулах и питьевую воду, очищенную обратным осмосом, сколько потребуется.

Для оценки активности в отношении хронической болезни почек, восемьдесят четыре (84) крысы были подвергнуты скринингу и разделены на четырнадцать (14) групп. Для сравнительного анализа группы разделяли следующим образом: нормальный контроль (группа 1 (G1)), плацебо-контроль (группа 2 (G2)), контроль заболевания (группа 3 (G3)), группы обработки отдельными компонентами (группа 4 (G4), группа 5 (G5) и группа 6 (G6), такими как инулин, бетаин и резистентный крахмал, соответственно), испытываемая композиция (группа 7 (G7) - группа 11 (G11) (комбинация инулина с бетаином при разных уровнях доз), испытываемая композиция Группа 12 (G12) - группа 13 (G13) (комбинация инулина, бетаина и резистентного крахмала) и эталон для сравнения (группа 14 (G14)) (активированный уголь). В табл. 1 представлена подробная информация о различных группах и обработках, осуществляемых в испытании, где G4-G14 являются группами лечения. Эксперимент осуществляли в течение 3 месяцев в две стадии.

Таблица 1

№ п/п	Группа	Название группы	Количество животных (самки крыс)	Доза (г/кг, п/о)
1	G1	Нормальный контроль	6	Нормальный контроль
2	G2	Плацебо-контроль	6	Плацебо-контроль
3	G3	Контроль заболевания	6	Контроль заболевания
4	G4	Инулин	6	Инулин (1,03 г/кг)
5	G5	Бетаин	6	Бетаин (0,03 г/кг)
6	G6	Резистентный крахмал	6	Резистентный крахмал (0,10 г/кг)
7	G7	Комбинация инулина (Инулин+Бетаин) (Пр. 1)	6	Инулин (0,88 г/кг) + Бетаин (0,11 г/кг)
8	G8	Комбинация инулина (Инулин+Бетаин) (Пр. 2)	6	Инулин (0,93 г/кг) + Бетаин (0,10 г/кг)
9	G9	Комбинация инулина (Инулин+Бетаин) (Пр. 3)	6	Инулин (1,03 г/кг) + Бетаин (0,03 г/кг)
10	G10	Комбинация инулина (Инулин+Бетаин) (Пр. 4)	6	Инулин (1,03 г/кг) + Бетаин (0,01 г/кг)
11	G11	Комбинация инулина (Инулин+Бетаин) (Пр. 5)	6	Инулин (0,93 г/кг) + Бетаин (0,001 г/кг)
12	G12	Комбинация инулина (Инулин+Бетаин+Резистентный крахмал) (Пр. 6)	6	Инулин (1,03 г/кг) + Бетаин (0,01 г/кг) + Резистентный крахмал (0,10 г/кг)
13	G13	Комбинация инулина (Инулин+Бетаин+Резистентный крахмал) (Пр. 7)	6	Инулин (1,03 г/кг) + Бетаин (0,01 г/кг) + Резистентный крахмал (0,05 г/кг)
14	G14	Эталон для сравнения	6	Активированный уголь (0,62 г/кг)

Протокол лечения:

Исследуемых животных обследовали в течение 13 недель и проводили двухстадийную хирургическую процедуру по лигированию и удалению почки.

Стадия 1: Делали вентральный разрез по средней линии брюшной полости, чтобы обнажить левую почку животного, и орган освобождали от окружающей ткани. Кусок шовного материала налагали и лигировали вокруг каждого полюса почки в положении ее одной трети. Треть почки на каждом полюсе иссекали выше лигатур, и разрез брюшной полости закрывали.

Стадия 2: Эту процедуру осуществляли через 7 дней после стадии 1. Животных помещали в положение лежа на животе и делали разрез параллельно средней линии. Делали вход в брюшную полость и правую почку освобождали от окружающей ткани. Почку осторожно извлекали из разреза, надпочечник освобождали и возвращали в брюшную полость. Почечные кровеносные сосуды и мочеточник лигировали или каутеризировали. Затем почку удаляли, делая поперечный надрез сосудов и мочеточника чуть дистальнее лигатуры или каутеризированного участка. Разрез кожи закрывали зажимами для ран.

Лечение: все группы лечения получали лечение ежедневно в течение 13 недель после стадии 2 операции. Сбор крови и биохимический анализ осуществляли после завершения лечения всех групп, получивших лечение, в конце 13-й недели лечения.

Табл. 2 представляет обобщенные результаты, полученные при введении "Исследуемой композиции/Состава" против 5/6 нефрэктомия-индуцированной хронической болезни почек у крыс.

Таблица 2

Группа	Название группы	IS		PCS	
		Среднее значение (мг/л)	% снижения	Среднее значение (мг/л)	% снижения
G1	Нормальный контроль	3,26	0	0,15	0
G2	Плацебо-контроль	3,16	0	0,22	0
G3	Контроль заболевания	7,33	0	1,13	0
G4	Инулин	5,55	24,29	0,84	25,66
G5	Бетаин	7,01	4,37	1,09	3,54
G6	RS	6,5	11,33	1,01	10,62
G7	I+B (Пр. 1)	4,31	41,20	0,65	42,48
G8	I+B (Пр. 2)	3,83	<b>47,75</b>	0,55	<b>51,33</b>
G9	I+B (Пр. 3)	3,72	<b>49,25</b>	0,51	<b>54,87</b>
G10	I+B (Пр. 4)	3,78	<b>48,43</b>	0,52	<b>53,98</b>
G11	I+B (Пр. 5)	4,21	42,57	0,63	44,25
G12	I+B+RS (Пр. 6)	3,69	<b>49,66</b>	<b>0,50</b>	<b>55,75</b>
G13	I+B+RS (Пр. 7)	3,67	<b>49,93</b>	<b>0,49</b>	<b>56,64</b>
G14	Активированный уголь	3,86	<b>47,34</b>	0,56	50,44

\*Все указанные выше значения являются средними значениями

### Интерпретация и выводы

Поскольку существует множество причин, лежащих в основе заболеваний почек, как обсуждается выше в описании, существуют важные биохимические параметры, такие как Индоксилсульфат (IS) и Пара-крезилсульфат (PCS), для диагностики СКД, где уровень этих параметров существенно повышается.

В приведенном выше исследовании изучали % снижения уровня IS и PCS в крови для различных испытываемых композиций. Для группы нормального контроля (G1) и группы плацебо-контроля (G2) не наблюдали значительной разницы в уровнях IS и PCS в крови. По сравнению с G1 и G2 в группе контроля заболевания (G3) наблюдали значительное повышение уровня IS и PCS в крови. Это в конечном итоге подтверждает, что модель заболевания была успешно индуцирована с состоянием СКД у всех животных.

### Анализ важных биомаркеров

Как видно из данных, представленных в табл. 2, можно сделать следующее наблюдение:

Инулин (G4), при введении отдельно, показал значительное снижение уровня IS и PCS в крови, т.е., 24,29 и 25,66% соответственно. Но бетаин (G5), при введении отдельно, не показал никакого значительного эффекта. Снижение уровня IS и PCS в крови составило только 4,37 и 3,54% соответственно, для бетаина, и это указывает на то, что сам по себе бетаин не играет никакой роли в снижении уровня IS и PCS в крови. Что касается резистентного крахмала (G6), также при введении отдельно не наблюдали клинически значимого снижения уровня IS и PCS в крови. Снижение уровня IS и PCS в крови в случае резистентного крахмала составило 11,33 и 10,62% соответственно. Отдельное введение инулина, бетаина и резистентного крахмала показывает, что только инулин может считаться имеющим некоторый существенный эффект на снижение уровней IS и PCS в крови.

По сравнению с указанным выше, когда инулин и бетаин вводили вместе или в комбинации (G7-G11), наблюдали значительное снижение уровней IS и PCS в крови, в пределах от 41,20 до 49,25% и от 42,48 до 54,87% соответственно. Это показывает, что, хотя бетаин сам по себе не играет никакой роли в контроле уровней IS и PCS, но он синергетически усиливает эффект инулина, т.е. комбинация инулина и бетаина обеспечивает синергетический эффект в снижении уровней IS и PCS в крови. Также можно наблюдать, что, когда комбинацию инулина и бетаина вводили в разумно выбранном количестве в диапазоне 90-99 мас.%, в расчете на массу композиции для инулина и 0,5-10 мас.%, в расчете на массу композиции для бетаина, наблюдали значительный синергетический эффект для G8, G9 и G10.

Также можно наблюдать, что, когда резистентный крахмал добавляли к комбинации инулина и бетаина (G12 и G13), наблюдали еще большее снижение уровней IS и PCS в крови, указывающее на то, что даже резистентный крахмал дополнительно способствовал синергетическому эффекту композиции по настоящему изобретению. Эффект, полученный с комбинацией инулина и бетаина, сопоставим и/или лучше, чем в группе эталона для сравнения (G14), особенно комбинация инулина и бетаина при объединении в разумно выбранных количествах показала более высокий эффект по сравнению с эталоном - активированным углем. Аналогичным образом, комбинация инулина, бетаина и резистентного крахмала показала более высокий эффект по сравнению с эталоном - активированным углем.

На основании полученного результата можно сделать вывод, что испытываемая композиция/состав по настоящему изобретению, т.е. комбинация инулина и бетаина или комбинация инулина, бетаина и резистентного крахмала, обладает синергетической активностью по сравнению с отдельными компонентами, а также лечение было эффективным для контроля функции почек путем снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов, таких как индоксилсульфат (IS) и пара-крезилсульфат (PCS).

Что касается смертности: в течение 13 недель лечения во всех группах лечения (G4-G14) смерт-

ность не наблюдали.

### Заключение

На основании экспериментального исследования, проведенного на животных, можно сделать вывод, что исследуемая композиция/состав по настоящему изобретению, т.е. комбинация инулина и бетаина и комбинация инулина, бетаина с дополнительным активным ингредиентом(ингредиентами), таким как резистентный крахмал, оказалась более эффективной для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов при СКД и обладает синергетическим эффектом (G7-G13, особенно G8-10 и G12-13) по сравнению с отдельными активными ингредиентами. В частности, эффект при использовании синергетической комбинации инулина и бетаина или инулина, бетаина и дополнительных активных ингредиентов, таких как резистентный крахмал, оказался более высоким по сравнению с эталоном - активированным углем.

Хотя изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылкой на некоторые конкретные варианты его осуществления, специалисты в данной области техники поймут, что возможны различные адаптации, изменения, модификации, замены, удаления или добавления процедур и протоколов без отступления от сущности и объема изобретения. Например, эффективные дозировки, отличные от конкретных доз, описанных выше, могут быть применимы как следствие изменений в ответной реакции млекопитающего, подвергающегося лечению по любому из показаний при помощи соединений по изобретению, указанных выше. Наблюдаемые специфические фармакологические ответы могут варьироваться на основании и в зависимости от конкретных выбранных активных соединений или присутствия фармацевтических носителей, а также от типа используемого состава и режима введения, и такие ожидаемые вариации или различия в результатах предусматриваются в соответствии с целями и практикой настоящего изобретения. Поэтому предполагается, что изобретение должно определяться объемом формулы изобретения, которая следует ниже, и что такая формула изобретения должна интерпретироваться настолько широко, насколько это разумно.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для снижения уровня связанных с белками уремиических токсинов при хронической болезни почек (СКД), включающая комбинацию:

(a) инулина или его фармацевтически приемлемых солей и

(b) бетаина или его фармацевтически приемлемых солей,

где количество инулина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 90 до 99 мас.%, в расчете на массу композиции и где количество бетаина или его фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,5 до 10 мас.%, в расчете на массу композиции.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция дополнительно включает дополнительные активные ингредиенты, выбранные из резистентного крахмала, короткоцепочечной жирной кислоты (кислот) или ее фармацевтически приемлемых солей, омега-3 жирной кислоты, или их комбинации.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где количество резистентного крахмала составляет от 0,8 до 9 мас.% в расчете на массу композиции.

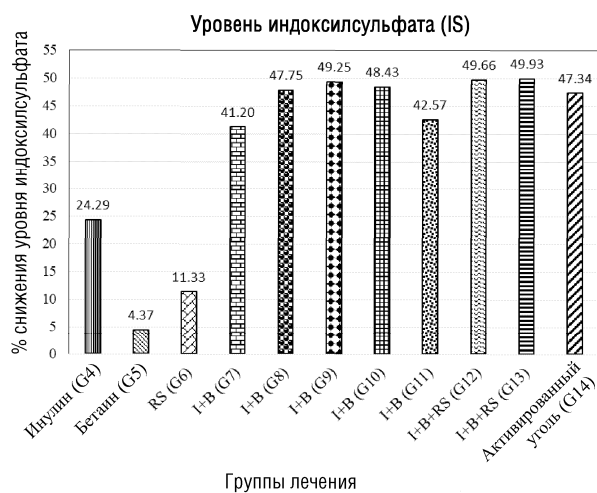
4. Фармацевтическая композиция по п.2, где количество омега-3 жирной кислоты составляет от 0,89 до 9 мас.% в расчете на массу композиции.

5. Фармацевтическая композиция по п.2, где количество короткоцепочечной жирной кислоты (кислот) или ее фармацевтически приемлемых солей составляет от 0,8 до 8,2 мас.% в расчете на массу композиции.

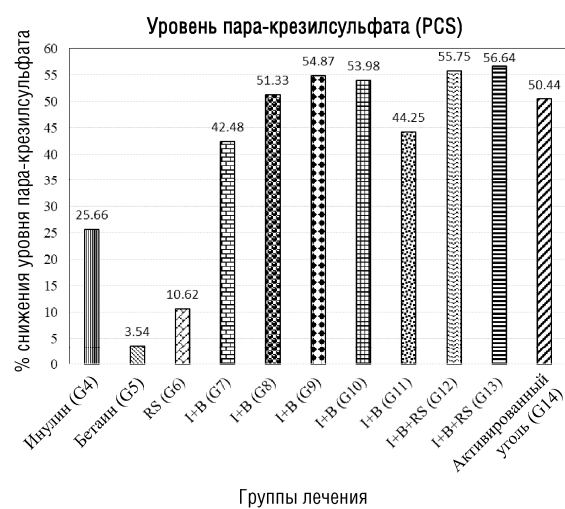
6. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно включающая фармацевтически приемлемые эксципиенты.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны из разбавителя, разрыхлителя, связующего, глиданта, смазывающего вещества, поверхностно-активного вещества, носителя, антиоксиданта, консерванта, ароматизатора, подсластителя, растворителя, агента покрытия, солюбилизующего агента и любой их комбинации.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция находится в форме таблетки, капсулы, саше, пилюли, твердой капсулы, заполненной жидкостью или твердым веществом, мягкой капсулы, порошка, гранулы, суспензии, раствора, лекарственной формы с модифицированным высвобождением, эмульсии, сиропа.



Фиг. 1



Фиг. 2

