



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115425** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/56 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 12411	(72) Винахідник(и): Унфер Вікторіо (ІТ)
(22) Дата подання заявки: 21.03.2012	(73) Власник(и): ЛО.ЛІ. ФАРМА С.Р.Л., Via dei Luxardo 33, I-00156 Roma, Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.11.2017	(74) Представник: Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: MI2011A000445	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2007/243211 A1, 18.10.2007 JOHN E NESTLER. OVULATORY AND METABOLIC EFFECTS OF D-CHIRO-INOSITOL IN THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME / NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, WALTHAM, MA, US. - 29.04.1999. - P. 1314 - 1320 US 2007/0243211 A1, 18.10.2007 WO 9214452 A1, 09. 03.1992 US 2006/0182798 A1, 17.08.2006 US 2004/0147606 A1, 29.07.2004 WO 0064454 A2, 02.11.2000 WO 2011/112167 A1, 15.09.2011 Rizzo P. Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial // Rizzo P., Raffone E., Benedetto V. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 10.06.2010. – vol.14. – P.555-561 US 2007/104801 A1, 10.05.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.03.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: ІТ	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.01.2014, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2012/054960, 21.03.2012	

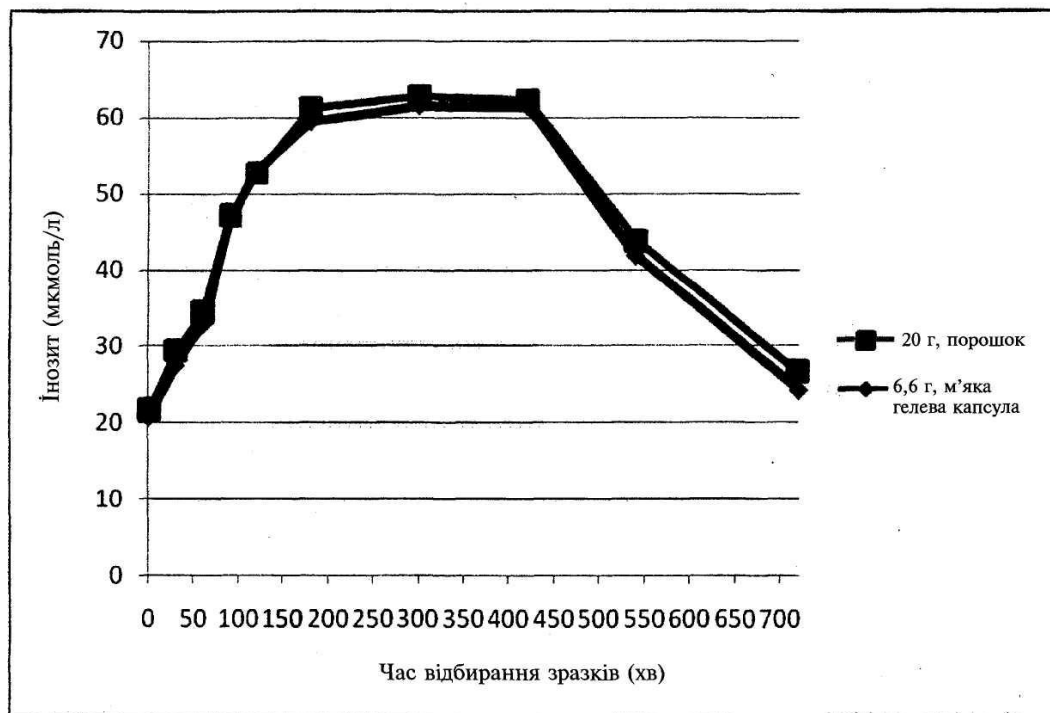
(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ІНОЗИТ

(57) Реферат:

Винахід стосується призначеної для ковтання м'якої капсули, яка складається з оболонки, яка містить заповнювач, який складається або з інозиту, допоміжних речовин та факультативно щонайменше однієї додаткової активної речовини, вибраної з групи, яка складається з фолієвої кислоти, поліфенолів какао, геністеїну, L-аргініну, вітаміну Е, селену, N-ацетилцистеїну і мелатоніну. Вказану капсулу застосовують при лікуванні та/або профілактиці синдрому полікістозу яєчників, інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіперглікемії, гіперандрогенізму,

UA 115425 C2

метаболічного синдрому, дисліпідемії, цукрового діабету типу 2 і серцево-судинних/цереброваскулярних захворювань.



ФІГ. 1

Галузь техніки

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить інозит або його ізомер.

Відомий рівень техніки

Інозит, хімічна сполука формули $C_6H_{12}O_6$, являє собою вуглеводень, що має структуру, яка відрізняється від структури звичайних цукрів. Вона існує у формі дев'яти можливих ізомерів, з яких найбільш важливою формою, яка широко розповсюджена в природі, є цис-1,2,3,5-транс-4,6-циклогексангексол або міоінозит.

Крім міоінозиту, іншими ізомерами, які існують, навіть якщо тільки і в мінімальних кількостях, є сцило-, муко-, D-хіро-, L-хіро-, нео-, ало-, епі- та цис-інозит. Інозит має молекулярну формулу, ідентичну молекулярній формулі глюкози, хоча і відрізняється молекулярною структурою. Він синтезується організмом безпосередньо з глюкозо-6-фосфату, і з цієї причини його часто визначають як псевдовітамін, що входить до складу групи B і який називають вітаміном B₈.

Інозит відіграє фундаментальну роль у вторинних месенджерах в клітинах у формі інозитолфосфату або як фосфатиділінозитол (PI) або як фосфатиділінозитолфосфат (PIP).

Міоінозит, зокрема, бере участь у важливих процесах, таких як морфогенез і цитогенез, синтез ліпідів, ріст клітин, і входить до складу клітинної мембрани (Berridge, M.J. "Inositol lipids and cell proliferation", *Biochim Biophys Ada* 1987; 907: 33-45; Downes C.P. "The cellular function of myo-inositol", *Biochem Soc Trans* 1989; 77:259-68). Наукові дослідження показали, що міоінозит є співзалученим як попередник до синтезу фосфоінозидів і утворює систему трансдукції сигналів фосфатиділінозиту (PtdIns), який, як відомо, є співзалученим до регуляції різних клітинних функцій, в тому числі гаметогенезу, запліднення, клітинної проліферації і розвитку, секреції, скорочування і нервової діяльності (Berridge, M.J., Irvine R.F. "Inositol phosphate and cell signalling", *Nature* 1989; 306: 197-205; Divecha N., Irvine R.F. "Phospholipid signalling", *Cell* 1995; 80:269-18; Herbert M., Gillespie, J.I., Murdoch, A.P. "Development of calcium signaling mechanisms during maturation of human oocytes" *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 965-73; Berridge, M.J., Downes, C.P., Hanley, M.R. "Neural developmental actions of lithium: a unifying hypothesis", *Cell* 1989; 59:411-9).

З моменту появи у 2000 році роботи Nestler et al. (Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., Luorno, M.J. "Role of inositol phosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome", *JPediatr EndocrinolMetab.* 2000; 13 Suppl 5:1295-8), накопичується все більше і більше наукових доказів, які обґрунтовують фізіологічну і терапевтичну роль інозиту, зокрема в розладах, пов'язаних з полікістозом яєчників. Синдром полікістозу яєчників, або полікістоз яєчників (PCOS), є складним і гетерогенним захворюванням, яке уражає 6-10 % жінок репродуктивного віку (Diamanti-Kandaraki E., Argyrakopoulou G., Economou F., Kandaraki E., Koutsilieris M. "Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS)", *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 109: 242-6) і є основною причиною безпліддя (Dunaif A. "Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis", *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800). Згадане захворювання характеризується головним чином хронічною ановуляцією, гіперандрогенізмом, змінним співвідношенням LH (лютеїнізуючий гормон)/FSH (фолікулостимулювальний гормон) (>2/3:1) і характерною структурою полікістозного яєчника, що перевіряється ехографічним дослідженням. На сучасному етапі широко показаним є те, що інсулінорезистентність нерозривно пов'язана з синдромом полікістозу яєчників. Дійсно, інсулінорезистентність присутня у 50-70 % жінок з PCOS, незалежно від того, чи вони страждають на ожиріння, чи мають нормальну вагу. Цей розлад вважається основним фактором у патогенезі синдрому (Dunaif A. "Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis", *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800; Legro R.S., Gnatuk C.L., Kunesman A.R., Dunaif A. "Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study", *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3236-42). Жінки, уражені PCOS, часто страждають на ожиріння, і це сприяє розвитку інсулінорезистентності. Добре відомо, що інсулінорезистентність часто спонтанно розвивається в напрямку початку компенсаційної гіперінсулінемії, що призводить до гіперандрогенізму, характерного для згаданого синдрому (Poretsky L., Cataldo N., Rosenwaks Z., Guidice L. "The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease" *Endocr Rev* 1999; 20: 532-82). Наслідком надлишку андрогенних гормонів є порушення менструального циклу, розвиток кіст яєчників, гірсутизм та інші розлади, пов'язані із згаданими раніше розладами. У таких жінок з PCOS інсулінорезистентність, крім того, може підвищити ризик розвитку непереносності глюкози, цукрового діабету 2 типу, гіпертензії, дисліпідемії та серцево-судинних захворювань (Legro R.S., Gnatuk C.L., Kunesman A.R., Dunaif A. "Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study", *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3236-42); Maitra A., Pingle R.R., Menon P.S., Naik V., Gokral J.S., Meherji P.K. "Dyslipidemia with

particular regard to apolipoprotein profile in association with polycystic ovary syndrome: a study among Indian women" *Int. J. Fertil Womens Med.* 2001; 46: 271-7).

Таким чином, гіперінсулінемія і гіперандрогенізм є двома основними характерними факторами синдрому полікістозу яєчників, навіть якщо їх причинно-наслідкова залежність все ще є предметом дискусії (Dunaif A. "Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study", *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3236-42; Bremer A.A., Miller W.L. "The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance" *Fertil Steril* 2008; 89: 1039-48). Однак багато наукових даних свідчить про те, що гіперінсулінемія є основним чинником, що сприяє гіперандрогенізму яєчників. Наслідком фармакологічно досягнутого зниження рівня інсуліну є полегшення гіперінсулінемії і гіперандрогенізму та відновлення нормальної функції яєчників у жінок з PCOS (Dunaif A. "Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study", *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3236-42; Bremer A.A., Miller W.L. "The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance" *Fertil Steril* 2008; 89: 1039-48).

У жінок, що страждають на PCOS і ожиріння, та у жінок з нормальною вагою інсулінорезистентність реєструється незалежно від маси жирової тканини (Dunaif A., Segal K.R., Futterweit W., Dobrjansky A. "Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome" *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174), і наукові дані свідчать про те, що дефіцит цього конкретного інозитолфосфоглікану, що містить D-хіроінозит, може сприяти інсулінорезистентності у людей з непереносністю глюкози або цукровим діабетом 2 типу (Kennington A.S., Hill C.R., Craig J., et al. "Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus" *N.Engl. J. Med.* 1990; 323: 373-378). Дійсно, введення речовин, що мають інсуліносенситивізаційну активність, наприклад, таких як D-хіроінозит (Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P., Dillon P., Gunn R.D., Allan G., Nestler J.E. "Effects of d-chiro-inositol in lean women the polycystic ovary syndrome" *Endocr Pract* 2002; 8: 417-423; Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., Gunn R.D., Allan G. "Ovulatory and metabolic effects of d-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome" *N.Engl. J. Med.* 1999; 340: 1314-1320), жінкам, що страждають на PCOS і ожиріння, або жінкам з нормальною вагою, підвищує частоту овуляції і знижує рівні циркулюючих андрогенів. На підтримку цієї гіпотези деякі дослідження продемонстрували, що пероральне введення D-хіроінозиту підвищувало толерантність до глюкози за рахунок зниження рівнів інсуліну у жінок з PCOS, будь то з нормальною вагою (Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P., Dillon P., Gunn R.D., Allan G., Nestler J.E. "Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome" *Endocr Pract* 2002; 8: 417-423) або з ожирінням (Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., Gunn R.D., Allan G. "Ovulatory and metabolic effects of d-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome" *N.Engl. J. Med.* 1999; 340: 1314-1320). У таких хворих D-хіроінозит також знижував рівні андрогенів, покращував функцію яєчників і призводив до зниження рівнів тестостерону в крові та до покращення метаболічних параметрів, таких як артеріальний тиск і рівень тригліцеридів у крові жінок з PCOS (Genazzani A.D., Lanzoni C, Ricchieri F., Jasormi V.M. "Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome" *Gynecol Endocrinol* 2008; 24(3): 139-44).

Інозит широко застосовується в клінічній практиці для лікування синдрому полікістозу яєчників. На ринку представлені різноманітні продукти, що містять інозит, як фармацевтичні препарати у формі гранул або таблеток.

У ході досліджень з інозитом було виявлено, що світло, вологість, температура, контакт з киснем, pH, процес виробництва, присутність допоміжних речовин і т.ін. являють собою руйнівні фактори, які можуть впливати на титр інозиту і присутність дріжджів та плісняв.

Короткий виклад суті винаходу

Мета цього винаходу полягає у наданні простої у використанні лікарської форми інозиту для перорального застосування, де титр інозиту залишається стабільним протягом тривалих періодів часу.

Ціллю цього винаходу також є надання лікарської форми інозиту для перорального застосування, яка забезпечує досягнення концентрації інозиту у плазмі, вищої ніж отримувана за допомогою існуючих лікарських форм.

Інша ціль цього винаходу полягає у наданні способу виготовлення лікарської форми інозиту для перорального застосування, яка водночас має стабільний титр інозиту і є простою у використанні.

Однією з цілей цього винаходу є надання композиції для лікування синдрому полікістозу яєчників.

Короткий опис фігур

Фіг. 1 являє собою криву, що показує підвищення концентрації інозиту в плазмі у випадку введення інозиту у формі порошку або м'якої гелевої капсули, відповідно.

Докладний опис винаходу

5 Згадані та інші цілі, які будуть описані нижче, були досягнуті за допомогою фармацевтичної композиції, яка містить розчин, суспензію або дисперсію інозиту або його ізомеру в носії, який містить желатин, гліцерин або їх суміші.

10 Цілі цього винаходу були також досягнуті за допомогою згаданої композиції для застосування при лікуванні та/або профілактиці синдрому полікістозу яєчників, інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіперглікемії, гіперандрогенізму, метаболічного синдрому, дисліпідемії, цукрового діабету типу 2 і серцево-судинних/цереброваскулярних захворювань; згадана композиція також використовується у методах допоміжної репродуктивної (MAR) терапії для поліпшення якості ооцитів, а також для оптимізації методик гіперстимуляції яєчників, зокрема, для запобігання розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. Додаткові
15 позитивні ефекти спостерігались у випадку класичних симптомів менопаузи, а саме: дратівливості, гіпертензії, остеопорозу, дисліпідемії, збільшення маси тіла, приливів крові і старіння шкіри.

20 Згадані цілі цього винаходу були досягнуті також за допомогою способу виготовлення згаданої композиції, який включає розчинення, суспендування чи диспергування інозиту або щонайменше одного з його ізомерів і щонайменше однієї допоміжної речовини і/або пластифікатора в носії, який містить гліцерин, желатин або їх суміш.

У межах обсягу цього винаходу термін "напіврідка фаза" означає суспензії різних типів, у складі яких може надаватися інозит та інші компоненти, присутні в композиції інозиту.

25 У межах обсягу цього винаходу термін "м'яка гелева капсула" (відома фахівцям як "softgel") використовується для позначення дозованої лікарської форми, яка складається з оболонки на основі желатину, яка уміщує в собі рідкий заповнювач, причому згадана оболонка містить комбінацію желатину, води, опалесцювального компоненту і пластифікатора, наприклад, гліцерину та/або сорбіту. Рідкий заповнювач м'якої гелевої капсули містить однорідну матрицю, яка складається з гліцерину та інозиту, і оточується зазначеною вище оболонкою, утворюючи
30 те, що відомо фахівцям як "м'яка гелева капсула" (або "softgel pearl").

За одним з аспектів цей винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить розчин, суспензію або дисперсію інозиту або його ізомеру в носії, який містить желатин, гліцерин або їх суміші.

35 Несподівано було виявлено, що фармацевтичні форми для перорального введення, одержані за цим винаходом, є істотно менш чутливими до різних руйнівальних факторів, описаних вище для відомих фармацевтичних форм, як можна помітити з даних, наведених в таблиці.

Таблиця

Дані титрування для аналізу стабільності інозиту

Стабільність	Фармацевтична форма: порошок	Фармацевтична форма: м'яка гелева капсула
Час 0	120	120
6 місяців	115	119
12 місяців	111	119

40 Зокрема, цей винахід охоплює фармацевтичні композиції на основі інозиту у вигляді капсул, наприклад, у вигляді м'яких гелевих капсул з однорідною матрицею, які разом з відсутністю мікробіогенних, які можуть у подальшому спричинити автокаталізування розкладання композиції, забезпечують додаткові переваги, такі, наприклад, як підвищена і більш швидка біодоступність активної речовини в шлунково-кишковому середовищі.

45 При проведенні експериментальних досліджень було встановлено, що фармакокінетичні параметри запропонованої лікарської форми є значно кращими за відповідні показники, одержані з відомими лікарськими формами. Зокрема, третина дози інозиту, який вводили у вигляді м'яких гелевих капсул, викликає підвищення концентрації в плазмі, зіставне з підвищенням, індукованим порошком, як це можна бачити на Фіг. 1.

50 Призначена для ковтання м'яка гелева фармацевтична форма з однорідною матрицею або у вигляді капсул, за варіантом, якому віддається перевага - м'яких капсул (наприклад, таких, які

можуть бути покриті ентросоліюбильним покриттям, яке може розкладатись при тому значенні рН, яке є в бажаній ділянці шлунково-кишкового тракту), може складатись з оболонки, яка вміщує інозит і допоміжні речовини, можливо у твердій формі або в рідкому чи напіврідкому носії, разом з додатковими допоміжними речовинами, у разі необхідності.

5 Композиція за цим винаходом за варіантом, якому віддається перевага, являє собою дозовану лікарську форму, що складається з оболонки на основі желатину і заповнювача, вміщеного у цю оболонку, який містить розчин, суспензію або дисперсію інозиту або його ізомеру у носії, який містить желатин, гліцерин, етанол або їх суміші.

10 У згаданій композиції дозована лікарська форма за варіантом, якому віддається перевага, являє собою м'яку капсулу або м'яку гелеву капсулу. У композиції за цим винаходом згадана оболонка за варіантом, якому віддається перевага, покрита зовнішнім покриттям, яке надає можливість вивільнення інозиту в тонкому кишечнику. Таке покриття може бути одержане у спосіб, відомий з рівня техніки, таким, щоб розкладатись по суті в межах тонкого кишечника, основного місця всмоктування інозиту.

15 У композиції за цим винаходом згадана оболонка за варіантом, якому віддається перевага, покрита зовнішнім покриттям, яке полегшує проковтування.

За варіантом здійснення, якому віддають перевагу, композиція за цим винаходом має форму м'якої гелевої капсули з однорідною матрицею, яка містить гліцерин та інозит.

20 Крім того, твердість композиції за цим винаходом у вигляді призначених для ковтання м'яких капсул або м'яких гелевих капсул з однорідною матрицею може бути відрегульована залежно від типу капсули або однорідної матриці призначеної для ковтання м'якої гелевої капсули, де капсула відповідного типу або однорідна матриця мають бути одержані за допомогою відомих пластифікаторів, фармакологічно прийнятних для капсул, таких, наприклад, як багатоатомні спирти, за варіантом, якому віддається перевага, гліцерин, 1,2-пропіленгліколь, розчин сорбіту тощо.

25 У разі, коли композиція за цим винаходом являє собою м'яку гелеву капсулу з однорідною матрицею, яка містить як інозит, так і можливі допоміжні речовини та/або пластифікатори, така структура надає можливість швидкого вивільнення вмісту з, відповідно, оболонки або матриці, і тим самим забезпечує швидке вивільнення активної речовини, яка вже є розчиненою і/або диспергованою.

30 Матеріали, застосовані для одержання призначених для ковтання м'яких капсул або м'яких гелевих капсул з однорідною матрицею за цим винаходом являють собою звичайні желатини так званого типу А (пружні і м'які капсули, які складаються з желатинової оболонки, яка вміщує рідку або напіврідку фазу, що містить у своєму складі активну речовину, розчинену в желатині і/або гліцерині) і типу В (призначена для ковтання м'яка гелева капсула з однорідною матрицею, яка складається з гліцерину і активної речовини), які використовуються у фармацевтичній галузі, або метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, альгінат кальцію або інші відповідні відомі фармацевтичні матеріали, які також можуть бути використані для тих самих цілей.

40 Композиція у вигляді призначених для ковтання м'яких гелевих капсул за варіантом, якому віддають перевагу, також містить желатин типу А або типу В.

Композиція за цим винаходом за варіантом, якому віддають перевагу, також містить щонайменше одну активну речовину, яка відрізняється від інозиту, наприклад, фолієву кислоту, поліфеноли какао, геністеїн, L-карнітин, L-аргінін, вітамін Е, селен, N-ацетилцистеїн і мелатонін.

45 Також традиційними факультативними складовими м'яких капсул або призначених для ковтання м'яких гелевих капсул з однорідною матрицею за цим винаходом є вода і консерванти (такі як антибактеріальні засоби, протигрибкові засоби тощо), у відповідності до потреб.

50 Факультативні допоміжні речовини, які можуть бути використані при виготовленні однорідних матриць призначених для ковтання м'яких гелевих капсул, включають фармакологічно прийнятні складові, такі, наприклад, як тверді домішки, наприклад, загусники, які можуть стати розчиненими або диспергованими у рідкому носії перед або під час гелеутворення матриці, та/або консерванти.

55 За варіантом, якому віддається перевага, носій вибраний з-посеред гліцерину, етанолу, поліетиленгліколю або їх сумішей, гліцерину та сумішей гліцерину/етанолу. Як необмежувальним прикладам желатину, перевагу віддають желатину типу А або В, у той час як пластифікатори можуть додаватись для змінення еластичності м'яких гелевих капсул у випадках, коли раніше згадані носії і/або допоміжні речовини не є достатніми для досягнення бажаного результату.

60 Зокрема, навіть у разі призначених для ковтання м'яких гелевих капсул з однорідною матрицею особливу перевагу віддають речовинам, які забезпечують декілька функцій, наприклад, гліцерину (як носій та/або пластифікатор).

Композиція за цим винаходом за варіантом, якому віддають перевагу, також містить пластифікатор.

За варіантом, якому віддають більшу перевагу, у згаданій композиції пластифікатор вибраний з-посеред гліцерину, 1,2-поліпропіленгліколю, розчину сорбіту та їх сумішей.

5 У композиції за цим винаходом згаданий носій, за варіантом, якому віддають перевагу, також містить етанол і гліцерин.

Інозит, за варіантом, якому віддають перевагу, є присутнім у композиції за цим винаходом в кількості від 100 мг до 2 г. Несподівано було виявлено, що композиції за цим винаходом можуть містити порівняно підвищені кількості інозиту або його ізомерів, без проблем зі стабільністю, що
10 надає можливість введення високих доз пацієнту лише з однією дозою; також введення цієї фармацевтичної форми полегшує всмоктування інозиту.

За одним з варіантів здійснення, якому віддають перевагу, в композиції за цим винаходом згаданим ізомером інозиту є міоінозит, сцилоінозит, мукоінозит, D-хіроінозит, неоінозит, L-хіроінозит, алоінозит, епіінозит і цис-інозит або їх суміші.

15 За одним з аспектів цей винахід стосується способу виготовлення згаданої фармацевтичної композиції, який включає розчинення, суспендування або диспергування інозиту або щонайменше одного його ізомеру, і щонайменше однієї допоміжної речовини і/або пластифікатора, в носії, який містить гліцерин, желатин або їх суміші.

Додатковою перевагою композиції за цим винаходом у формі призначеної для ковтання
20 м'якої гелевої капсули з однорідною матрицею є те, що згадана м'яка гелева капсула може бути розділена, принаймні у тому разі, коли вона не має ентеросолюбільного або аналогічного покриття, за рекомендацією лікаря пацієнту для забезпечення регулювання добової дози, точніше ніж цілими дозами, забезпечуваними фармацевтичним продуктом. Більше того, у всіх випадках, коли для одержання гелевої матриці використовують розчини активних речовин,
25 одержання абсолютно однакових доз стає особливо легким.

За іншим аспектом винаходу композицію за цим винаходом застосовують для лікування та/або профілактики синдрому полікістозу яєчників, інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіперглікемії, гіперандрогенізму, метаболічного синдрому, дисліпідемії, цукрового діабету типу 2 і серцево-судинних/цереброваскулярних захворювань; згадана композиція також
30 використовується у методах допоміжної репродуктивної (МАР) терапії для поліпшення якості ооцитів, а також для оптимізації методик гіперстимуляції яєчників, зокрема, для запобігання синдрому гіперстимуляції яєчників.

Крім того, корисний вплив спостерігали у разі класичних симптомів менопаузи, а саме: дратівливості, гіпертензії, остеопорозу, дисліпідемії, збільшення маси тіла, приливів крові і
35 старіння шкіри.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Призначена для ковтання м'яка капсула, яка складається з оболонки, яка вміщує заповнювач,
40 який складається або з інозиту і допоміжних речовин, або з інозиту, допоміжних речовин та щонайменше однієї додаткової активної речовини, вибраної з групи, яка складається з фолієвої кислоти, поліфенолів какао, геністеїну, L-аргініну, вітаміну Е, селену, N-ацетилцистеїну і мелатоніну.

2. М'яка капсула за п. 1, яка **відрізняється** тим, що заповнювач міститься у рідкому чи напіврідкому носії, разом із додатковими допоміжними речовинами.

3. М'яка капсула за п. 1 як дозована лікарська форма, яка складається з оболонки на основі желатину і заповнювача у ній, який включає в себе розчин, суспензію або дисперсію інозиту в носії, який містить желатин, гліцерин, етанол або їх суміші.

4. М'яка капсула за п. 2, яка **відрізняється** тим, що згадана оболонка покрита зовнішнім покриттям, яке надає можливість вивільнення інозиту в тонкому кишечнику.

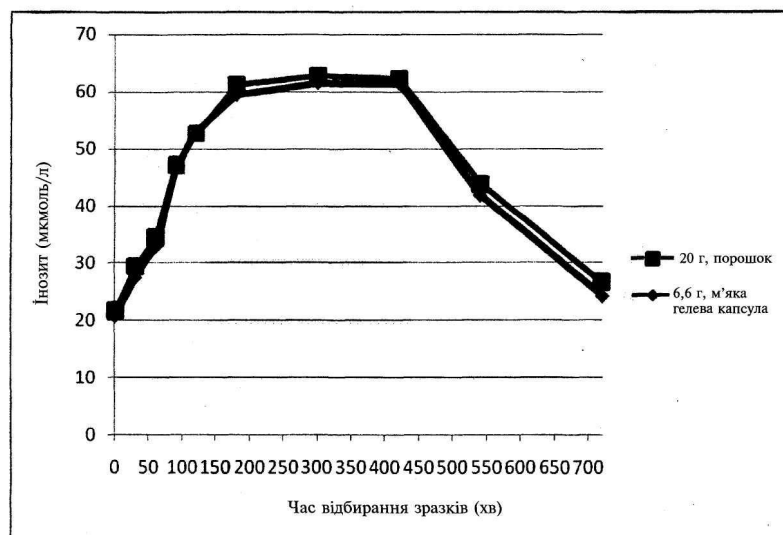
5. М'яка капсула за одним з пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що згадана дозована лікарська форма являє собою м'яку гелеву капсулу з однорідною матрицею, яка містить гліцерин і інозит.

6. М'яка капсула за одним з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що інозитом є міоінозит, сцилоінозит, мукоінозит, D-хіроінозит, неоінозит, L-хіроінозит, алоінозит, епіінозит та цис-інозит
55 або їх суміші.

7. М'яка капсула за одним з попередніх пунктів, яка додатково містить в оболонці пластифікатор.

8. М'яка капсула за п. 7, яка **відрізняється** тим, що пластифікатор вибраний з гліцерину, 1,2-пропіленгліколю, розчину сорбіту та їх сумішей.

9. М'яка капсула за одним з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що згаданий носій містить етанол і гліцерин.
10. М'яка капсула за будь-яким одним з пп. 2-9, яка **відрізняється** тим, що згадана дозована лікарська форма містить інозит в кількості від 100 мг до 2 г.
- 5 11. М'яка капсула за будь-яким з пп. 1-10, для застосування при лікуванні та/або профілактиці синдрому полікістозу яєчників, інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіперглікемії, гіперандрогенізму, метаболічного синдрому, дисліпідемії, цукрового діабету типу 2 і серцево-судинних/цереброваскулярних захворювань; у методах допоміжної репродуктивної (МАР) терапії з метою поліпшення якості ооцитів, а також для оптимізації методик гіперстимуляції яєчників, зокрема, для запобігання розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, дратівливості, гіпертензії, остеопорозу, дисліпідемії, збільшенню маси тіла, приливам крові і старінню шкіри.
- 10



ФІГ. 1

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601