

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035868**

(13) **B1**

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

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.08.24**

**(21)** Номер заявки  
**201590405**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2013.08.16**

**(51)** Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/19* (2006.01)

---

**(54) ПРИГОТОВЛЕНИЕ ВЫСУШЕННЫХ ЛИПОСОМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СИСТЕМАХ  
ВЫПУСКА В ПРЕССОВАННОМ ВИДЕ**

---

**(31)** 61/684,631

**(32)** 2012.08.17

**(33)** US

**(43)** 2015.10.30

**(86)** PCT/US2013/055258

**(87)** WO 2014/028796 2014.02.20

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**СМАРТЕК ИНТЕРНЭШНЛ Эл-Эл-  
СИ (US)**

**(56)** US-A-4830858  
US-B2-7939106  
US-A1-20100104518  
MARIANECCI C. et al.: A New Vesicle-loaded  
Hydrogel System Suitable for Topical Applications:  
Preparation and Characterization. J Pharm Pharmaceut  
Sci, vol. 14, No. 3, September 5, 2011, pp. 336-346;  
page 337, column 1, paragraph 2 to column 2,  
paragraph 3

US-A1-20090215810

US-A1-20100166673

**(72)** Изобретатель:  
**Фарбер Майкл (US)**

**(74)** Представитель:  
**Можайский М.А. (RU)**

---

**(57)** Изобретение описывает сжимаемую композицию для доставки через слизистую по крайней мере одного соединения, содержащего базовый микронизированный порошок, и высушенного липосомного препарата, содержащего по крайней мере одну липосому, содержащую по крайней мере одно соединение, способ её изготовления и способ изготовления лекарственной формы из этой композиции.

**B1**

**035868**

**035868**

**B1**

### **Область техники, к раскрытой технологии**

Предмет изобретения, раскрытый в заявке в общем, относится к композиции и способу доставки активного ингредиента и в процессе его изготовления. Более конкретно, раскрытый предмет изобретения относится к композиции, содержащей обезвоженные липосомы для доставки активного ингредиента через слизистую, и способу его изготовления.

### **Предпосылки к созданию раскрытой технологии**

Технология производства липосом является довольно зрелой. Действительно, различные пищевые добавки были разработаны в сочетании с липосомами для обеспечения улучшенных способов доставки эффективных доз пищевых добавок. Может эффективность многих пищевых добавок может быть снижена при приеме внутрь таким образом, что их поставка не будет терапевтически эффективным. Инкапсуляция пищевых добавок с одним или более фосфолипидами с образованием липосом обеспечивает определенную защиту для пищевых добавок и может повысить их терапевтический эффект. Другие формы капсул и таблеток защищающие пищевые добавки существуют, но когда эти капсулы или таблетки распадаются в пищеварительной системе, пищевые добавки не могут быть получены и доставлены к органам-мишеням, так как комбинации инкапсулируемых липосомальных пищевых добавок. Эти комбинации могут быть в жидкой или аэрозольной форме, слишком зависимой от лучшего желаемого способа введения таких фармацевтически активных ингредиентов.

Кроме того, такие активные фармацевтические ингредиенты могут быть также введены в телесную систему, проходя через кожу, и, таким образом, войти в muscles tissues и системный кровоток, где в момент целевые органы могут извлечь выгоду из еще одного способа введения активных фармацевтических ингредиентов. Как известно в данной области, кожа, как правило, считается достаточно непроницаемой для воды. Тем не менее, в соответствующие условия, как известно в данной области, некоторые фармацевтически активные ингредиенты действительно способны проникать через кожу и войти в мышцы и кровотоки тканей, чтобы облегчить недуги, такие как артрит и даже боли в мышцах из-за чрезмерного использования такой ткани. Соответствующие упражнения и соответствующие продукты и напитки также считаются важными компонентами поддержания хорошего здоровья иммуноскомпрометированных лиц. В самом деле, даже тогда, когда здоровье человека не находится в плохом состоянии, иммунная система в любой момент может быть под угрозой. Таким образом, здоровый образ жизни плюс комбинации соответствующих липосомов и пищевых добавок, содержащих фармацевтически активные ингредиенты, могут быть весьма желательными, для поддержания здоровья в целом в хорошем состоянии.

Оказалось достаточно сложным обеспечить стабильные формы инкапсулированных в липосомы пищевых добавок, потому что технология изготовления стабильных липосом с долговременной стабильностью экспериментально сложна. Часто инкапсулированные пищевые добавки выпадают из компонентов липосом и, следовательно, более не инкапсулированы. Условия хранения должны строго контролироваться. Кроме того, попытки улучшить стабильность таких липосом в инкапсулированных комбинациях пищевых добавок доказали, что они являются специфическими для видов пищевых добавок, которые должны быть доставлены и требуют значительного рецептурного опыта.

Следовательно, существует потребность в улучшенных продуктах и способах доставки эффективного количества одной или нескольких пищевых добавок (или фармацевтически активных ингредиентов), в котором одна или несколько пищевых добавок достигают своего целевого местоположения до какой-либо значительной деградации. Конечно, любая приемлемая доставка липосом фармакокинетическим методом может также обеспечить улучшенные продукты и также способы ориентации в отношении соответствующих мест в иммунной системе.

Энтеральный путь введения является одним из наиболее распространенных путей введения для фармацевтических соединений и продуктов питания или пищевых добавок. Однако не все вещества, попадающие через энтеральный маршрут, в равной степени метаболизируются, и многие из этих веществ в значительной степени метаболизируются в желудочно-кишечном тракте. Этот эффект обычно называют эффектом первого прохождения (также известный как первый проход обмена или предсистемного метаболизма). Эффект первого прохождения вызывает значительное снижение концентрации препарата, прежде чем он попадает в системный кровоток. Это часть потерянного препарата в процессе поглощения, как правило, связанная с печенью и стенкой кишечника. Известны препараты, которые испытывают существенное влияние первого прохождения, как например, имипрамин, морфин, пропранолол, бупренорфин, диазепам, мидазолам, демерол, циметидин и лидокаин.

После проглатывания препарата он поглощается в пищеварительной системе и входит в печеночную портальную систему. Это осуществляется через воротную вену в печень, прежде чем он достигнет остальной части тела. Печень усваивает многие лекарства, иногда до такой степени, что только небольшое количество активного лекарства выходит из печени к остальной части системы кровообращения. Это первый проход через печень, таким образом, значительно уменьшает биодоступность лекарственного средства. Альтернативные способы введения, такие как суппозитории, внутривенное внутримышечное введение, ингаляционный аэрозоль и сублингвальный, избегают эффект первого прохождения, поскольку они позволяют препаратам быть поглощенным непосредственно в общую систему кровообращения.

Таким образом, существует потребность в композициях для доставки через слизистую активных

ингредиентов непосредственно в общую систему кровообращения. Кроме того, существует потребность в способах получения композиции для доставки через слизистую активных ингредиентов в общую систему кровообращения.

### Сущность раскрытой технологии

В соответствии с одним из вариантов предусмотрен сжимаемый состав для доставки через слизистую по крайней мере одного соединения, содержащего микронизированное или размолотое порошкообразное основание; и высушенной липосомной композиции, содержащей по крайней мере одну липосому, содержащую по меньшей мере одно соединение в количестве, достаточном, чтобы сформировать единую лекарственную форму, содержащую приблизительно от 10 до приблизительно 500 мг соединения, в зависимости от молекулы. Соединение может быть активным ингредиентом, усилителем абсорбции слизистой, или их комбинации.

Микронизированное порошковое или измельченное основание может быть выбрано из инертного порошкообразного основания, активного порошкообразного основания с улучшенным проникновением через слизистую, или их комбинации. Инертное порошкообразное основание может быть выбрано из мальтодекстрина, микрористаллической целлюлозы, лактозы, сахарозы, ксилита, сорбита, маннита, сжимаемой основы жевательной резинки или их комбинации. Активное порошкообразное основание может быть выбрано из кофеина, теобромина, теофиллина, растительного экстракта биологически доступных компонентов, креатина и/или основания лекарственных средств. Растительный экстракт биологически доступных компонентов может быть выбран из экстракта зеленого кофе, экстракта гуараны, мате экстракта, чайного экстракта, цитрусовых *Aurantium* экстрактов, или/или других растений с пищевыми или оздоровительными качествами. Активное порошкообразное основание может быть выбрано из кофеина, теобромина, креатина и/или базы лекарственных средств. Кофеин может быть солью кофеина, и соль кофеина может быть выбрана из декофеинового малата, цитрата кофеина, гидрохлорида кофеина, или их комбинации.

Состав может дополнительно содержать ароматизаторные и вкусовые вещества, может быть выбран из апельсинового аромата, лимонного аромата, грейпфрутового аромата, аромата черники, аромата малины, аромата клубники, аромата персика, аромата винограда, аромата яблока, аромата манго, аромата банана, аромата мяты, аромата корицы, аромата ванили, аромата ириса, карамельного аромата, шоколадного аромата, а также их комбинации. Аромат мяты может быть выбран из аромата кудрявой мяты, аромата перечной мяты, а также их комбинаций.

Состав может дополнительно содержать подсластитель, и подсластитель может быть выбран из глюкозы, фруктозы, аспартама, цикламата, сахарина, сукралозы, стевии, браззеина, куркулина, эритрита, глицирризина, глицерина, гидрированных гидролизатов крахмала, инулина, изомальта, лактита Ло-Хань-Го, *tabinlin*, мальтита, Malto-олигосахарида, маннита, миракулина, монатина, монеллина, осладина, пентадина, сорбита, тагатозы, тауматина, ксилита, ацесульфама калия, алитама, соли ацесульфама-аспартама, дульцина, глюкоина, неогесперицина дигидрохалькона, неотама и их комбинаций.

По крайней мере один активный ингредиент может быть выбран из фармацевтических лекарств, пищевых добавок, фенилэтиламина, усилителей обмена веществ, растительных экстрактов, травяной медицины, ферментов, пептида или их комбинации. Состав может дополнительно содержать по меньшей мере один второй активный ингредиент. По меньшей мере один второй активный ингредиент может быть выбран из фармацевтических лекарств, пищевых добавок, фенилэтиламина, усилителей обмена веществ, растительных экстрактов, соединений травяной медицины, фермента, пептида или их комбинации.

Фармацевтическое средство может быть выбрано из донора оксида азота, антагониста альдостерона, антагониста рецептора  $\alpha$ -адренергетика, антагониста ангиотензина II, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, противодиабетического соединения, антигиперлипидемика, антиоксиданта, антитромботического и сосудорасширяющего соединения,  $\beta$ -адренергического антагониста, блокатора кальциевых каналов, дигиталиса, мочегонного, антагониста эндотелина, гидралазинового соединения, антагониста H<sub>2</sub>-рецептора, ингибитора активности моноаминоксидазы, ингибитора нейтральной эндопептидазы, нестероидного противовоспалительного соединения, ингибитора фосфодиэстеразы, блокатора тромбоцитов, ингибитора протонного насоса, ингибитора ренина, селективного ингибитора циклооксигеназы-2, психоактивных наркотиков, стимуляторов, или их комбинации. Пищевая добавка может быть выбрана из витаминов, кофермента, кофактора или их комбинации.

Фенилэтиламин может быть выбран из фенилэтиламина,  $\beta$ -метилфенилэтиламина,  $\beta$ -кетоамфетамина,  $\beta$ -гидроксиамфетамина,  $\beta$ -4-дигидроксифенилэтиламина,  $\beta$ -4-дигидрокси-3-гидрокси-метил-N-третбутилфенилэтиламина,  $\beta$ ,3-дигидроксифенилэтиламина,  $\beta$ -3-дигидрокси-N-метилфенилэтиламина,  $\beta$ ,3,4-тригидроксифенилэтиламина,  $\beta$ ,3,4-тригидрокси-N-метилфенилэтиламина,  $\alpha$ -метилфенилэтиламина,  $\alpha$ , $\alpha$ -диметилфенилэтиламина, N-метилкатинона, N-метиламфетамина, N-метил-гидроксиамфетамина, N-этилкатинона, 4-метилметкатинона, 4-гидроксифенилэтиламина, 3-трифторометил-N-этиламфетамина, 3-трифторметиламфетамина, 3-гидроксифенилэтиламина, 3-хлоро-N-третбутил-кетоамфетамина, 3,4-дигидроксифенилэтиламина, 3,4,5-триметоксифенилэтиламина, 2,5-

диметокси-4-хлорфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-третбутилтио-фенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-пропилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-пропилфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-нитрофениламфетамина, 2,5-диметокси-4-нитроамфетамина, 2,5-диметокси-4-метилфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-метилфетамина, 2,5-диметокси-4-изопропилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-иодфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-иодоамфетамина, 2,5-диметокси-4-флюорофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-этилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-этилфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-циклопропилметилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-хлорофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-хлороамфетамина, 2,5-диметокси-4-бромфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-бromoамфетамина, 2,5-диметокси-4-(2-фтороэтилтио)фенилэтиламина, 2,4,5-тригидроксифенилэтиламина, 3,4-метилендиоксиметкатаинона, 3,4-метилендиокси-N-метиламфетамина, N, $\alpha$ -бутилен-пара-метоксикарбонилфенилэтиламина, 3,4-метилендиокси-N-этиламфетамина, 3,4-метилендиоксиямфетамина.

Фенилэтиламин может быть выбран из фенилэтиламина,  $\beta$ -фенилэтиламина,  $\beta$ -метилфенилэтиламина, пара, дигидроксифенилэтиламина, 3-хлор-N-третбутил-пара-кетоамфетамина фенелзина, транилципромина.

Усилитель метаболизма может быть, по крайней мере, как из самой эфедры, так и экстракта из неё, эфедрина, синефрина, *Aurantium* экстракт цитрусовых, экстракт *Pausinystalia* йохимбе, и йохимбин. Ингибитор моноаминоксидазы может быть по крайней мере одним из *Pipetine*, метил *piperate*, а также экстракты зверобоя, американского и азиатского женьшеня, 5-гидрокситриптофана, горького апельсина, пивных дрожжей, витамина B6, L-тирозина и йохимбина.

Состав может дополнительно содержать усилитель абсорбции слизистой для улучшения проникновения через слизистую. Усилитель абсорбции слизистой может содержать по меньшей мере один из эфиров лауриловой кислоты, аprotинина, азона, хлорида бензалкония, хлорида цетилпиридиния, бромида цетилтриметиламмония, циклодекстрина, декстра-сульфата, лауриновую кислоту и её смесь с пропиленгликолем, лизофосфотидилхолином, ментол, метоксисалицилат, метилолеат, олеиновую кислоту, пиперин, фосфатидилхолин, полиоксиэтилен, полисорбат 80, ЭДГА, натриевая соль, гликохолат натрия, гликодеоксихолат натрия, лаурилсульфат натрия, салицилат натрия, таурохолат натрия, тауредезоксихолат натрия, дезоксихолат натрия, диметилсульфоксид, соли желчной кислоты и алкилгликозиды. Согласно другому варианту предусмотрена дозированная форма для доставки через слизистую по меньшей мере одного соединения, включающего композиции по настоящему изобретению в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Лекарственная форма может быть выбрана из жевательной таблетки, быстро распадающейся таблетки, жевательной резинки 190, гранулы и суппозиториев. Лекарственная форма может быть выбрана из желе, геля, пленки, пастилки, зубной пасты, мази, жидкости и брызг.

Фармацевтически приемлемым носителем может быть гидроколлоид и такой гидроколлоид может быть выбран из агара, агарозы, альгинатов, каррагинина (йота, каппа, лямбда), целлюлозы, хитозана, желатина, геллановой камеди, гуаровой камеди, гуммиарабика, камеди рожкового дерева, пектина, соевого геля, крахмала, белка молочной сыворотки, ксантановой камеди, жевательной резинки, основы жевательной резинки, их производных и их комбинаций. Согласно другому варианту осуществления предусмотрен способ получения твердой лекарственной формы, содержащей: а) сжатие композиции по настоящему изобретению в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, без тепла обработки, способной вызвать деградацию препарата.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения обеспечивается способ получения композиции для доставки через слизистую по меньшей мере одного соединения, включающего: а) распыление липосомной композиции, суспендированной на основании водного растворителя, использующего микронизированную порошкообразную основу, липосомный препарат, содержащий по меньшей мере одну липосому содержащую по меньшей мере, одно соединение в количестве, достаточном, чтобы сформировать единую лекарственную дозу, содержащую от 10 мкг до приблизительно 500 мг соединения, при температуре в отверстии головного сопла около 60°C или меньшей температуры для испарения растворителя на водной основе и высушивания липосомы, где композиция липосомы содержит соединение.

Соединение может быть активным ингредиентом, усилителем абсорбции слизистой или их комбинации. Микронизированный порошок основания может быть выбран из инертного порошкообразного основания, активного порошкообразного основания с улучшенным проникновением через слизистую, или их комбинации. Инертное порошкообразное основание может быть выбрано из мальтодекстрина, микрокристаллической целлюлозы, сахарозы, ксилита, сорбита, маннита или их комбинации. Активное порошкообразное основание может быть выбрано из кофеина, теобромина, теофиллина, растительного экстракта из биологически доступных компонентов и креатина. Растительные экстракты из биологически доступных компонентов могут быть выбраны из экстракта зеленого кофе, экстракта гуараны, *Yerba Mate* экстракта, экстракта чая, экстракта цитрусовых *Aurantium* или их комбинации. Активное порошкообразное основание может быть выбрано из кофеина, теобромина и креатина. Кофеин может быть в виде соли кофеина. Соль кофеина может быть выбрана из декофеинового малата, цитрата кофеина, гидрохлорид

кофеина, или их комбинации.

Растворитель на водной основе может дополнительно содержать ароматизатор, и ароматизатор может быть выбран из апельсинового аромата, вкуса лимона, вкуса грейпфрута, аромата черники, вкуса малины, аромата клубники, вкуса персика, винограда, аромата яблока, аромата манго, вкуса банана, мяты, аромата корицы, вкуса ванили, вкуса карамели, шоколада, его аромата, а также их комбинации. Растворитель на водной основе может дополнительно содержать подсластитель, и подсластитель можно выбрать из глюкозы, фруктозы, аспартама, цикламата, сахарина, сукралозы, стевии, браззеина, турмерика, эритрита, глицирризина, глицерина, гидрированных гидролизатов крахмала, инулина, изомальтола, лактитола, Ло-Хань-Го, маблина, мальтитола, мальтоолигосахарида, маннита, миракулина, монатина, монеллина, осладина, пентадина, сорбита, тагатозы, тауматина, ксилита, ацесульфама калия, алитама, соли ацесульфама-аспартама, дульцина, глюцина, неогесперидин дигидрохалькона, неотама и их комбинации. Растворитель на водной основе может представлять собой смесь воды и спирта, и спирт может быть этанолом.

По крайней мере один активный ингредиент может быть выбран из фармацевтического лекарства, пищевой добавки, фенилэтиламина, усилителя обмена веществ, растительного экстракта, травяной медицины, ферментов, пептида или их комбинации.

Способ может дополнительно содержать по меньшей мере один второй активный ингредиент. По меньшей мере один второй активный ингредиент может быть выбран из фармацевтического лекарства, пищевой добавки, фенилэтиламина, усилителя обмена веществ, растительного экстракта, соединений травяной медицины, фермента, пептида или их комбинации.

Фармацевтическое средство может быть выбрано из донора оксида азота, антагониста альдостерона, антагониста альфа-адренергических рецепторов, ангиотензина II, антагониста, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, противодиабетических и антигиперлипидемических соединений, антиоксидантов, антитромботических и сосудорасширяющих соединений и  $\beta$ -адренергических соединений.

В этот список включены также антагонист, блокатор кальциевых каналов, дигиталис, мочегонное, антагонист эндотелина, гидралазин, антагонист H<sub>2</sub>-рецепторов, ингибитор активности моноаминоксидазы, нейтральный ингибитор эндопептидазы, нестероидные противовоспалительные соединения, ингибитор фосфодиэстеразы, калиевых каналов блокатор, вещества, снижающие активность тромбоцитов, ингибитор протонного насоса, ингибитор ренина, селективный ингибитор циклооксигеназы-2, психоактивный препарат, стимулятор или их комбинации. Пищевая добавка может быть выбрана из витаминов, коферментов, кофакторов или их комбинации.

Фенилэтиламин может быть выбран из фенилэтиламина, бета-метилфенилэтиламина, бета-кетамфетамина, бета-гидроксиметамина, бета-4-дигидроксифенилэтиламина, бета-4-дигидрокси-3-гидроксиметил-N-третбутилфенилэтиламина, бета-3-дигидроксифенилэтиламина, бета-3-дигидрокси-N-метилфениламина, бета-3,4-тригидроксифенилэтиламина, бета-3,4-тригидрокси-N-метилфенилэтиламина, метилфенилэтиламина, диметилфенилэтиламина, N-метилкатинона, N-метамфетамина, N-метилгидроксиамфетамина, N-этилкатинона, 4-метилметкатинона, 4-гидроксифенилэтиламина, 3-трифторметил-1N-этиламфетамина, 3-трифторметиламфетамина, 3-гидроксифенилэтиламина, 3-хлор-N-трет-бутил кетоамфетамина, 3,4-дигидроксифенилэтиламина, 3,4,5-триметоксифенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-трет-бутилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-пропилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-пропилфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-нитрофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-нитроамфетамина, 2,5-диметокси-4-метилфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-метамфетамина, 2,5-диметокси-4-изопропилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-иодифенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-иодоамфетамина, 2,5-диметокси-4-фторфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-этилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4,2,5-этилфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-циклопропилметилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-хлорофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-хлорамфетамина, 2,5-диметокси-4-бромфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-бромомфетамина, 2,5-диметокси-4-(2-фторэтилтио)фенилэтиламина, 2,4,5-тригидроксифенилэтиламина, 3,4-метилендиоксиметилкатинона, 3,4-метилендиокси-N-метамфетамина, N-альфа-бутилен-пара-метоксикарбонилфенилэтиламина, 3,4-метилендиокси-N-этиламфетамина, 3,4-метилендиоксиамфетамина.

Фенилэтиламин может быть выбран из фенилэтиламина,  $\beta$ -фенилэтиламина,  $\beta$ -метилфенилэтиламина,  $\beta$ ,4-дигидроксифенилэтиламина, 3-хлор-N-трет-бутил-п-кетоамфетамина, фенелзина, транилципромина. Ингибитором моноаминоксидазной активности может быть по крайней мере один из производных пиперина, метил пиперата, экстракта перца, метил производного семицинка, Санкт-Иоанна суслы, американский женьшень, азиатский женьшень, 5-гидрокситриптофан, горький апельсин, пивные дрожжи, витамин B<sub>6</sub>, L-тирозин и йохимбе. Усилителем метаболизма может быть по крайней мере одно из следующих производных эфедры: её экстракт эфедрин, синефрин, Augantium экстракт цитрусовых, экстракт йохимбе и йохимбина. Способ может дополнительно содержать усилитель абсорбции слизи для улучшения проникновения через слизистую.

Усилитель абсорбции слизи может содержать по меньшей мере один из производных: лаурилового эфира, аprotинина азона, хлорида бензалкония, хлорида цетилпиридиния, бромид ацетилтримети-

ламмония, циклодекстрина, декстрана сульфата, лауриновой кислоты, лауриновой кислоты/пропиленгликоль, лизофосфатидилхолина, ментол, метоксисалицилата, метилолеата, олеиновой кислоты, пиперина, метилпиперата, фосфатидилхолина, полиоксиэтилена, полисорбата, ЭДТА натрия, гликохолат натрия, гликодексохолат натрия, лаурилсульфат натрия, салицилат натрия, таурохолат натрия, тауродезоксидола натрия, дезоксидолат натрия, диметилсульфоксида, соли желчных кислот и алкил гликозида.

В соответствии с другим вариантом предусмотрена сжимаемая композиция доставки для доставки через слизистую по меньшей мере одного активного ингредиента, полученного способом по настоящему изобретению. Согласно другому варианту предусмотрена твердая дозированная форма, приготовленная прессованием композиции настоящего изобретения, без тепловой обработки, способной вызывать разрушение композиции.

Следующие термины определены ниже. Термин "микронизированный" или "микронизация" предназначены для обозначения процесса сокращения среднего диаметра частиц твердого материала, чтобы произвести частицы, которые имеют всего лишь несколько микрометров в диаметре.

Термин "липосом" означает искусственно созданная полость, состоящая из липидного бислоя. Липосомы могут быть использованы в качестве средства для введения питательных веществ и лекарственных препаратов и могут быть полученными путем разрушения биологической мембраны (например, с помощью ультразвука). Липосомы состоят из природных фосфолипидов, а также могут содержать смешанные цепи липидов с поверхностно-активными свойствами (например, яичный фосфатидилэтаноламин). Основными типами липосом являются мультиламеллярная полости (MLV), небольшие однослойные полости/везикулы (SUV) и большие однослойные полости/везикулы (LUV).

Следует понимать, что использование "и/или" определяется включительно, так что термин "и/или" следует понимать включающие в себя наборы: "А и В", "А или В", "А", "В". Особенности и преимущества предмета настоящего изобретения станут более очевидными в свете следующего подробного описания отдельных вариантов осуществления, как показано на прилагаемых чертежах. Как будет понятно, предмет раскрытого и заявленного изобретения может быть модифицирован в различных отношениях, не выходя за рамки объема формулы изобретения. Соответственно чертежи и описание должны рассматриваться как пояснительные по характеру, а не как ограничительные, и в полном объеме предмета изложено в формуле изобретения.

#### **Подробное описание вариантов раскрытой технологии**

В первом варианте изобретения раскрыта сжимаемая композиция для доставки через слизистую, по крайней мере одного соединения, содержащего: микронизированное порошкообразное основание; высушенный препарат липосомы, содержащего по меньшей мере одну липосому, содержащую, по крайней мере, одно соединение. Во втором варианте раскрыта лекарственная форма для доставки через слизистую по крайней мере одного соединения, содержащего композицию по настоящему изобретению в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, и лекарственная доза может содержать от приблизительно 10 мкг до приблизительно 500 мг соединения. В третьем варианте изобретения раскрыт способ получения твердой дозированной формы прессованием композиции по настоящему изобретению в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, без тепловой обработки, способной вызывать разрушение композиции.

В четвертом варианте изобретения раскрыт способ получения композиции для доставки через слизистую по крайней мере одного соединения, содержащего распыленную липосомную композицию, суспендированную в воде на основе растворителя с микронизированным порошкообразным основанием. Препарат липосомы содержит по меньшей мере одну липосому, содержащую по меньшей мере одно соединение. Распыление осуществляют при температуре в головном сопловом отверстии около 60°C или менее, чтобы высушивать липосому. В пятом варианте изобретения раскрыт препарат для слизистой доставки по меньшей мере одного соединения, полученного по способу настоящего изобретения. В шестом варианте осуществления раскрывается твердая лекарственная форма, полученная прессованием композиции настоящего изобретения, без тепловой обработки, способном вызывать разрушение композиции.

В соответствии с первым вариантом изобретения раскрыт состав для доставки через слизистую по меньшей мере одного соединения, содержащего микронизированное порошкообразное основание; препарат обезвоженной липосомы, содержащий по крайней мере одну липосому, содержащую по меньшей мере одно соединение. В соответствии с этим вариантом высушенная липосомная композиция содержит соединение в количестве, достаточном для образования единой лекарственной формы, содержащей от около 10 мкг до около 360500 мг соединения. Соединение может быть активным ингредиентом, усилителем абсорбции слизистой или их комбинацией.

В соответствии с вариантом микронизированное порошкообразное основание может быть инертным порошкообразным основанием, активным порошкообразным основанием с улучшенным проникновением через слизистую или их комбинацией. Примеры инертного порошкообразного основания включают, без ограничений, мальтодекстрины, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу, ксилит, сорбит и маннит. Используемый термин инертный означает, что порошкообразная база не производит любое терапевтическое физиологическое действие на организм, потребляющий композицию.

Мальтодекстрины являются полисахаридами, которые используются в качестве пищевой добавки. Они изготавливаются из крахмала путем частичного гидролиза и, как правило, встречаются в виде белых гигроскопичных, полученных в распылительной сушке, порошков. Мальтодекстрины легко усваиваются, поглощаются так быстро, как глюкоза, и могут быть либо умеренно сладкими или почти без вкуса. Они широко используются для производства газированных напитков и конфет, а также могут быть найдены в качестве ингредиента в различных других пищевых продуктах.

Микрокристаллическая целлюлоза - это термин, используемый для рафинированной древесной массы, и используется в качестве вещества, предотвращающего слипание, заменителя жира, эмульгатора, удлинителя и наполнителя в производстве пищевых продуктов. В качестве наиболее распространенной формы используется в витаминных добавках или таблетках. Сахароза - это органическое соединение, широко известное как столовый сахар, иногда называют сахарозой. Белый, без запаха, кристаллический порошок со сладким вкусом, он является самым известным из за его питательной роли. Ксилит, сорбит и маннит являются сахарными спиртами, используемыми в качестве подсластителя, используемого как природный заменитель сахара.

Используемый здесь термин "активный" означает, что порошкообразное основание производит терапевтическое физиологическое действие в организме, потребляющем композицию. Неограничивающими примерами активного порошкообразного основания являются кофеин, теобромин, теофиллин, растительный экстракт биологически доступных компонентов и креатин.

Примеры растительного экстракта с биодоступными компонентами включают экстракт зеленого кофе, гуараны экстракты, Yerba Mate экстракты, экстракт чая, цитрусовые экстракты и их комбинации. Предпочтительно активные порошкообразные основания включают кофеин, теобромин, и креатин. Предпочтительно кофеин, соль кофеина, такие как, например, dicaffeine малат, цитрат кофеина, гидрохлорид кофеин или их комбинации.

В соответствии с другими вариантами композиция по настоящему изобретению может содержать высушенные липосомные композиции, которые содержат по крайней мере одну липосому, содержащую по крайней мере одно соединение. Липосомные составы могут содержать более одного типа липосом, каждый из которых может содержать одним или более различных соединений. В соответствии с вариантом липосом(ы) загружаются с соединением(ями) с достаточным количеством соединений, чтобы достичь унитарные дозы (лекарственные формы), способные доставлять от примерно 10 мкг до примерно 500 мг соединения(ий), или от примерно 100 мкг до примерно 500 мг, или от примерно 200 мкг до примерно 500 мг, или от примерно 300 мкг до примерно 500 мг, или от примерно 400 мкг до примерно 500 мг, или от примерно 500 мкг до примерно 500 мг, или от примерно 600 мкг до примерно 500 мг, или от примерно 700 мкг до примерно 500 мг, или от примерно 800 мкг до примерно 500 мг, или от 405 до 900 мкг до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 10 до примерно 500 мг, или от примерно 10 до примерно 400 мг, или от примерно 10 до примерно 300 мг, или от приблизительно 10 до приблизительно 200 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 10 до примерно 50 мг, или от примерно 10 до примерно 25 мг, или от примерно 25 до примерно 500 мг, или от приблизительно 25 до приблизительно 400 мг, или от примерно 25 до примерно 300 мг, или 410 от примерно 25 до примерно 200 мг, или от примерно 25 до примерно 100 мг, или от примерно 25 до примерно 50 мг, или от примерно 50 до примерно 500 мг, или от примерно 50 до примерно 400 мг, или от примерно 50 до примерно 300 мг, или от примерно 50 до примерно 200 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг, или от примерно 100 до примерно 500 мг, или от примерно 100 до примерно 400 мг, или от приблизительно 100 до приблизительно 300 мг, или от примерно 100 до примерно 200, 415 мг, или от примерно 200 до примерно 500 мг, или от примерно 200 до примерно 400 мг, или от примерно 200 до примерно 300 мг, или от примерно 300 до примерно 500 мг, или от примерно 300 до примерно 400 мг, или от примерно 400 до примерно 500 мг. Не желая быть связанными теорией, количество соединений будет изменяться в зависимости от выбранного соединения, а также желаемой дозы, необходимой для получения желаемого состояния здоровья, положительного эффекта или терапевтического эффекта.

Специалист в данной области науки способен определить количество соединений, необходимых для загрузки в липосомы с целью достижения желаемых количеств в конечных лекарственных формах.

Использование сушеных липосом в препарате настоящего изобретения позволяет подготовить составы, имеющие низкое содержание воды, которые имеют длительный срок хранения. Кроме того, при контакте с жидкостями в полости тела в непосредственной близости от целевой слизистой оболочки (например, щечной, вагинальной или анальной) высушенные липосомы, присутствующие в композиции по настоящему изобретению, увлажняются и липосомы, рассматриваемые под микроскопом, являются нормальными сферическими (т.е. заполненными водой), чтобы обеспечить один или более инкапсулированных в липосомы соединений 430 на месте. Не желая быть связанными теорией, предполагается, что при контакте со слизистой оболочкой содержание липосомы доставляется через слизистую непосредственно в большой круг кровообращения. Кроме того, использование высушенных липосом также способствует маскировке вкуса некоторых соединений, которые они содержат, таким образом, это помогает обеспечить более вкусную систему доставки.

В качестве варианта, могут быть использованы однослойные липосомы, чтобы удерживать раствори-

мые водорастворимые соединения для более высокой биодоступности и быстрой абсорбции. Например, такие липосомы могут быть использованы для инкапсуляции фенилэтиламиновых солей. Согласно другому варианту биламеларные (т.е. многослойные липосомы) также могут быть использованы для жирорастворимых соединений, таких как экидистероидов или кофермента Q10.

В соответствии с другим вариантом композиция по настоящему изобретению может дополнительно включать ароматизаторы и подсластители. Вкусовые агенты и подсластители дополнительно улучшают вкусовые ощущения во рту и композиции по настоящему изобретению.

Например, ароматизатор может быть выбран из апельсинового аромата, вкуса лимона, вкуса грейпфрута, аромата черники, вкуса малины, аромата клубники, вкуса персика, винограда, аромата яблока, вкуса манго, вкуса банан, аромата мяты, аромата корицы, ароматизатора ванильного, вкуса ириски, карамельного вкуса, аромата шоколада, а также их комбинации. Предпочтительно ароматизатор может иметь мятный вкус. Наиболее предпочтительно ароматические вещества могут быть выбраны из аромата курчавой мяты, из аромата перечной мяты, а также их комбинации.

Примеры подсластителей включают, но не ограничиваются глюкозой, фруктозой, аспартамом, цикламом, сахаринном, стевией, сукралозой, бразеином, куркумином, глицирризином, глицерином, гидрированными гидролизатами крахмала, инулином, изомальтолом, лактитолом, Ло-Хань-Го, маблином, мальтитолом, мальтоолигосахаридом, маннитом, миракулином, монатином, монеллином, осладином, пентадином, сорбитом, тагатозой, тауматином, ксилитом, ацесульфамом калия, алитамом, солями ацесульфама-аспартама, дульцином, глюцином, неогесперидин дигидрохальконом, неотамом и их комбинациями.

В соответствии с другим вариантом осуществления композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать усилитель абсорбции слизистой для улучшения проникновения через слизистую. В соответствии с вариантом усилитель абсорбции слизистой может быть одним из соединений, включенных в один из липосомной композиции, используемой в настоящем изобретении. Согласно другому варианту усилитель абсорбции слизистой может быть добавлен в качестве дополнительного ингредиента композиции по настоящему изобретению, без использования липосом инкапсуляции.

Ограниченные примеры усилителей поглощения слизистой включают, но не ограничиваются 23-лауриловым эфиром, аprotинином, азоном, хлоридом бензалкония, хлоридом цетилпиридиния, бромидом цетилтриметиламмония, циклодекстрином, декстрана сульфатом, лауриновой кислотой, лауриновой кислотой/пропиленгликолем, лизофосфатидилхолином, ментолметоксисалицилатом, метилолеатом, олеиновой кислотой, пиперином, фосфатидилхолином, полиоксиэтиленом, полисорбатом 80, ЭДТА натрия, гликохолом натрия, гликодеоксихолом натрия, лаурилсульфатом натрия, салицилатом натрия, таурохолатом натрия, тауродезоксихолом натрия, дезоксихолом натрия, сульфоксидом, солями желчных кислот и алкилгликазидами. Предпочтительный усилитель абсорбции слизистой оболочки - это пиперин. Наиболее предпочтительный усилитель абсорбции слизистой оболочки инкапсулированного в липосомы - это пиперин. Наиболее предпочтительно инкапсулированный в липосомы пиперин следует использовать примерно от 100 до 200 мкг в одной лекарственной дозе.

В соответствии с другим вариантом осуществления липосомы могут быть загружены с активным ингредиентом. Согласно другому варианту осуществления активный ингредиент может быть также добавлен в композицию настоящего изобретения без использования липосомальной инкапсуляции. В соответствии с вариантом активный ингредиент может иметь хорошую биодоступность после первого прохода метаболизма. Тем не менее композиция по настоящему изобретению увеличивает скорость, с которой активный ингредиент достигает системный кровоток в течение энтерального введения.

В соответствии с другим вариантом осуществления активный ингредиент представляет собой активный ингредиент, имеющий низкую биодоступность. В таком случае считается, что композиция по настоящему изобретению может увеличить скорость, с которой активный ингредиент достигает системный кровоток в течение энтерального введения, а также увеличивает количество активного ингредиента, которое биодоступно в течение энтерального введения.

Примеры соединений, имеющих низкую биодоступность, включают в себя, но не ограничиваются ими, коэнзим Q10, глутатион, стероиды, стерини и т.д.

Активным ингредиентом может быть любой из фармацевтических препаратов, пищевых добавок, растительных экстрактов фитотерапии, ферментов, пептидов или их комбинаций. Неограничивающие примеры фармацевтических препаратов включают окись азота с альдостероном, антагонисты, антагонисты рецепторов альфа-адренергические, ангиотензин II, антагонисты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, противодиабетические соединения, антигиперлипидемические соединения, антиоксиданты, противотромбозные и сосудорасширяющие вещества, Р-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дигиталиса, мочегонные, антагонисты эндотелина, гидралазиновые соединения, антагонисты H2-рецепторов, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, нестероидные противовоспалительные соединения, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты блокаторов калиевых каналов, вещества, снижающие образование тромбоцитов, ингибиторы протонного насоса, ингибиторы ренина, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, психотропные препараты, стимуляторы или их комбинации. Неограничивающие примеры пищевых добавок включают витамины, коферменты, кофакторы или их



комбинации.

В соответствии со вторым вариантом осуществления композиция настоящего изобретения может быть включена в лекарственные формы вместе с подходящими фармацевтически приемлемыми носителями, и лекарственная форма содержит от примерно 10 мкг до примерно 500 мг соединения. Примеры подходящих лекарственных форм для доставки через слизистую включают в себя, но не ограничиваются жевательными таблетками, быстро распадающимися таблетками, желе, гелием, жевательной резинкой, гранулами, пленками, таблетками, зубной пастой и жидкостями (например, жидкости для полоскания рта), которые могут быть введены через щеку (т.е. через слизистую оболочку рта), а также мази, суппозитории и, которые могут быть введены с помощью вагинального и анального слизистой оболочки. Предпочтительные лекарственные формы выбраны из жевательных таблеток, быстро распадающихся таблеток, жевательной резинки, гранул и суппозиториев.

Другие подходящие лекарственные формы включают желе, гель, пленку, ромб, зубную пасту, мазь, жидкость и спрей.

В соответствии с вариантом лекарственная форма по настоящему изобретению может содержать любые подходящие фармацевтически приемлемые носители, известные в данной области техники. В соответствии с вариантом осуществления предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель представляет собой гидроколлоид. Используемые здесь гидроколлоиды представляют собой вещества, которые образуют гель в присутствии воды. Примеры гидроколлоидов включают, но не ограничиваются, агарозой, альгинатами, каррагинан (йота, каппа, лямбда), целлюлозой, хитозаном, желатином, желатиновой камедью, гуаровой камедью, гуммиарабиком, камедью рожкового дерева, пектином, соевым гелем, крахмалом, сывороточным белком, ксантановой камедью, жевательной резинкой, основой жевательной резинки и производными и их комбинациями.

В соответствии с другим вариантом осуществления раскрывается способ получения композиции для доставки через слизистую по меньшей мере одного активного ингредиента путем распыления композиции липосомы, суспендированной в воде, на основе растворителя на основании микронизированного порошка (как описано выше). Препарат липосомы содержит по меньшей мере одну липосому, содержащую по меньшей мере одно соединение (как описано выше). Опрыскивание осуществляется предпочтительно в псевдооживленном слое или любом подходящем устройстве. Распыление осуществляется при температуре в головной сопловой отверстия около 60°C или менее. Опрыскивание композиции липосомы таким образом приводит к испарению водной основы растворителя, а также к рассеиванию тепла, присутствующих в растворителе на водной основе, и приводит к иссушению липосом, не повреждая их.

В соответствии с вариантом приблизительно от 0,4 до примерно 1,0 л липосомной композиции, суспендированной в растворителе на водной основе, распыляется на каждый 1 кг микронизированного порошкообразного основания. Таким образом, объем липосомной композиции, взвешенной в растворителе на водной основе, распыляется на каждый 1 кг микронизированного порошкообразного основания, может составлять от около 0,4 до примерно 0,5 л или от примерно 0,4 до примерно 0,6 л, или от примерно 0,4 до примерно 0,7 л, или от примерно 0,4 до примерно 0,8 л, или от примерно 0,4 до примерно 0,9 л, или от примерно 0,4 до примерно 1,0 л, или от примерно 0,5 до примерно 0,6 л, или от примерно 0,5 до примерно 0,7 л, или от примерно 0,5 до примерно 0,8 л, или от примерно 0,5 до примерно 0,9 л, или от примерно 0,5 до примерно 1,0 л, или от примерно 0,6 до примерно 0,7 л, или от примерно 0,6 до примерно 0,8 л, или от примерно 0,6 до примерно 0,9 л, или от примерно 0,6 до примерно 1,0 л, или от примерно 0,7 до примерно 0,8 л, или от 0,7 до примерно 0,9 л, или от примерно 0,7 до примерно 1,0 л, или от примерно 0,8 до примерно 0,9 л, или от примерно 0,8 до примерно 1,0 л, или от примерно 0,9 до примерно 1,0 л.

Предпочтительно объем составляет от примерно 0,4 до примерно 0,7 л на каждый 1 кг микронизированного порошкообразного основания.

В соответствии с вариантом липосомные композиции содержат соединение в количестве, достаточном для образования единичной дозированной формы, содержащее примерно от 10 мкг до примерно 500 мг соединения. Не желая быть связанными теорией, предполагается, что количество соединения будет меняться в зависимости от выбранного соединения, а также от желаемой дозы, необходимой для получения желаемого положительного эффекта здоровья или терапевтического эффекта. Специалист в данной области техники способен определить количество соединения, необходимое для загрузки в липосомы с целью достижения желаемых количеств в конечных лекарственных формах.

В соответствии с вариантом растворитель на водной основе может быть водой или смесью воды и спирта. Например, спирт может быть этанолом. Согласно другому варианту осуществления растворитель на водной основе может дополнительно содержать ароматизаторы, подсластители, вещества или их комбинации. Согласно другому варианту растворитель на водной основе может дополнительно содержать вторые активные ингредиенты, усилитель абсорбции слизистой или их комбинации. Кроме того, в соответствии с другим вариантом осуществления второй активный ингредиент, усилитель абсорбции слизистой или их комбинации могут быть включены основу, базирующуюся на микронизированном порошке, и опрыскивают липосомным составом.

В соответствии с другим вариантом обеспечивается способ получения твердой лекарственной фор-

мы прессованием композиции настоящего изобретения, как описано выше, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, как описано выше, без тепловой обработки, способной вызывать разрушение композиции. Фраза, используемая здесь, без тепловой обработки, способной вызывать разрушение композиции, означает, что только сжатие используется во время приготовления лекарственной формы. Тепловая обработка, способная повредить липосом, присутствующий в композиции по настоящему изобретению, не должна быть использована. Липосомы, как известно, чувствительны к повышенным температурам, которые повреждают фосфолипиды, составляющие их двухслойных; и, следовательно, температура должна быть настолько низкой, насколько это возможно, и не более 60°C при получении лекарственной формы из композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение будет более понятно со ссылкой на следующий пример, который иллюстрирует изобретение, а не ограничивает его объем.

Пример: рецептура 7-метоксифлавонон.

7-метоксифлавонон имеет плохую биодоступность приблизительно на 5%. Липосомы, содержащие 7-метоксифлавонон, смешивают с липосомой, содержащей пиперин, и смесь распыляют на микрокристаллической целлюлозе или мальтодекстрине в псевдооживленном слое. Полученный порошок смешивают с дополнительными наполнителями и прессуют в таблетки.

В то время как раскрытая технология раскрыта с конкретной ссылкой на вышеупомянутые варианты, специалисту обычной квалификации в данной области будет понятно, что изменения могут быть выполнены в форме и деталях без отступления от сущности и объема раскрытой технологии. Описанные варианты осуществления должны рассматриваться во всех отношениях только как иллюстративные и не ограничивающие. Все изменения, которые подпадают под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, должны быть включены в ее объем. Комбинации любых из способов и устройств, описанных выше, также рассматриваются в рамках согласно изобретению. Следует также понимать, что термин "примерно" определяется в пределах стандартного уровня толерантности известным в данной области, или, если такое определение считается неточным, затем в течение 5% от суммы, на которую "примерно" модифицирующего. Все термины, приведенные с модификатором "о" могут быть также восприняты и считаются раскрытыми в точном указанном размере.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения прессуемой композиции для доставки через слизистую по крайней мере одного соединения, включающий

распыление липосомного препарата, суспендированного в растворителе на водной основе, на базовый микронизированный порошок, причем указанный липосомный препарат состоит по крайней мере из одной липосомы, содержащей по крайней мере одно соединение в количестве, достаточном, чтобы сформировать единую лекарственную форму, содержащую приблизительно от 10 мкг до 500 мг указанного соединения, при температуре отверстия в головном сопле около 60°C или менее для испарения указанного растворителя на водной основе и высушивания липосомы, в котором приблизительно от 0,4 до приблизительно 1,0 л указанного липосомного препарата, суспендированного в растворителе на водной основе, распыляется на приблизительно 1 кг указанного базового микронизированного порошка.

2. Способ по п.1, где указанное соединение представляет собой активный ингредиент, усилитель поглощения через слизистую оболочку или их комбинации.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что базовый микронизированный порошок выбирается из инертного базового порошка, активного базового порошка с улучшенным проникновением через слизистую или их комбинации.

4. Способ по п.2, включающий второй активный ингредиент, отличающийся тем, что фенилэтиламин выбирают из фенилэтиламина, β-фенилэтиламина, β-метилфениламина, β-4-дигидроксифенилэтиламина, 3-хлор-N-трет-бутил-пара-кетоамфетамина, фенелзина и транилципромина.

5. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанный активный ингредиент является ингибитором моноаминоксидазной активности, состоящим по крайней мере из одного из пиперина, метилпиперата, производного пиперина, производного метилпиперата, зверобоя, Американского женьшеня, Азиатского женьшеня, 5-гидрокситриптофана, горького апельсина, пивных дрожжей, витамина B6, L-тирозина и йохимбе.

6. Прессуемая композиция для доставки через слизистую по крайней мере одного соединения, содержащая

базовый микронизированный порошок;

высушенный липосомный препарат, содержащий по крайней мере одну липосому, содержащую по крайней мере одно соединение в количестве, достаточном, чтобы сформировать единую лекарственную форму, содержащую от 10 мкг до 500 мг указанного соединения;

указанное соединение представляет собой активный ингредиент, усилитель абсорбции слизистой или их комбинацию;

базовый микронизированный порошок выбирается из инертного базового порошка, активного базового

вого порошка с улучшенным проникновением через слизистую или их комбинации;

инертный базовый порошок выбирается из мальтодекстрина, микрокристаллической целлюлозы, сахарозы, ксилита, сорбита, маннита или их комбинации;

активный базовый порошок выбирается из кофеина, теобромина, теофиллина, растительного экстракта, содержащего биологически доступные компоненты, и креатина,

причем указанная композиция получена способом по любому из пп. 1-6.

7. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что по крайней мере один активный ингредиент выбирается из фармацевтического препарата, пищевой добавки, фенилэтиламина, усилителя метаболизма/обмена веществ, растительного экстракта, фитотерапии, фермента, пептида или их комбинации.

8. Композиция по п.7, в которой по крайней мере один второй активный ингредиент выбирается из фармацевтического лекарства, пищевой добавки, фенилэтиламина, усилителя метаболизма/обмена веществ, растительного экстракта, фитотерапии, фермента, пептида или их комбинаций.

9. Композиция по п.8, отличающаяся тем, что фармацевтический препарат выбирается из донора оксида азота, антагониста альдостерона, антагониста рецептора альфа-адренергетика, антагониста ангиотензина II, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, противодиабетического соединения, антигиперлипидемика, антиоксиданта, антитромботического и сосудорасширяющего соединения,  $\beta$ -адренергического антагониста, блокатора кальциевых каналов, дигиталиса, мочегонного, антагониста эндотелина, гидралазинового соединения, антагониста H<sub>2</sub>-рецептора, ингибитора активности моноаминоксидазы, ингибитора нейтральной эндопептидазы, нестероидного противовоспалительного соединения, ингибитора фосфодиэстеразы, блокатора тромбоцитов, ингибитора протонного насоса, ингибитора ренина, селективного ингибитора циклооксигеназы-2, психоактивных наркотиков, стимуляторов или их комбинации.

10. Композиция по п.7 или 8, отличающаяся тем, что фенилэтиламин может быть выбран из фенилэтиламина,  $\beta$ -метилфенилэтиламина,  $\beta$ -кетоамфетамина,  $\beta$ -гидроксиамфетамина,  $\beta$ -4-дигидрокси-фенилэтиламина,  $\beta$ -4-дигидрокси-3-гидрокси-метил-N-трет-бутилфенилэтиламина,  $\beta$ ,3-дигидрокси-фенилэтиламина,  $\beta$ -3-дигидрокси-N-метилфенилэтиламина,  $\beta$ ,3,4-тригидрокси-фенилэтиламина,  $\beta$ ,3,4-тригидрокси-N-метилфенилэтиламина,  $\alpha$ -метилфенилэтиламина,  $\alpha,\alpha$ -диметилфенилэтиламина, N-метилкатинона, N-метиламфетамина, N-метилгидроксиамфетамина, N-этилкатинона, 4-метилметкатинона, 4-гидрокси-фенилэтиламина, 3-трифторометил-N-этиламфетамина, 3-трифторметиламфетамина, 3-гидрокси-фенилэтиламина, 3-хлоро-N-трет-бутилкетамфетамина, 3,4-дигидрокси-фенилэтиламина, 3,4,5-триметокси-фенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-хлорфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-трет-бутилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-пропилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-пропилфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-нитрофениламфетамина, 2,5-диметокси-4-нитроамфетамина, 2,5-диметокси-4-метилфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-метилфетамина, 2,5-диметокси-4-изопропилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-иодофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-иодоамфетамина, 2,5-диметокси-4-флюорофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-этилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-этилфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-циклопропилметилтиофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-хлорофенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-хлороамфетамина, 2,5-диметокси-4-бромфенилэтиламина, 2,5-диметокси-4-2,5-диметокси-4-(2-фтороэтилтио)фенилэтиламина, 2,4,5-тригидрокси-фенилэтиламина, 3,4-метилendioксиметкатинона, 3,4-метилendioкси-N-метиламфетамина, N, $\alpha$ -бутилен-пара-метоксикарбонилфенилэтиламина, 3,4-метилendioкси-N-этиламфетамина, 3,4-метилendioксиамфетамина.

11. Композиция по п.9, где указанный ингибитор активности моноаминоксидазы состоит по крайней мере из одного из пиперина, метилпиперата, производного пиперина, производного метилпиперата, зверобоя, Американского женьшеня, Азиатского женьшеня, 5-гидрокситриптофана, горького апельсина, пивных дрожжей, витамина B<sub>6</sub>, L-тирозина и йохимбина.

12. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем образует лекарственную форму в виде спрея-распылителя для доставки через слизистую.

13. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем образует лекарственную форму в виде жевательной таблетки, быстро распадающейся таблетки, жевательной резинки, гранулы и суппозитория для доставки через слизистую.

14. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем образует лекарственную форму в виде желе, геля, пленки, пастилки, зубной пасты, мази или жидкости для доставки через слизистую.

15. Композиция по п.12, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый носитель представляет собой гидроколлоид.

