



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/00 (2020.02); A61K 31/385 (2020.02); A61K 31/715 (2020.02); A61K 31/728 (2020.02); A61K 2121/00 (2020.02); A61P 27/02 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2017142726, 20.05.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.05.2016

Дата регистрации:
29.06.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.05.2015 FR 1554590;
11.03.2016 FR 1652042

(43) Дата публикации заявки: 21.06.2019 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 29.06.2020 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.12.2017

(86) Заявка РСТ:
EP 2016/061362 (20.05.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/185000 (24.11.2016)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

КЛАРЕ Мартин (CH),
КЛАРЕ Клод (CH),
ШАТАР-БАТИСТ Каролин (FR)

(73) Патентообладатель(и):

ОФТЭЛМИС МОНАКО (MC)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2009080220 A1, 02.07.2009. RU
2407528 C1, 27.12.2010. WO 2006128618 A1,
07.12.2006. US 2013156867 A1, 20.06.2013. US
4911920 A, 27.03.1990. ЕГОРОВ Е.А. и др.
Офтальмофармакология. Руководство для
врачей, М., Издательский дом ГЭОТАР-МЕД,
2004, с.85-86.

(54) Офтальмологическая композиция, содержащая липовую кислоту и мукомиметический полимер

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, а именно к офтальмологии, и предназначена для стабилизации эмульсий типа масло-в-воде, включающих мукомиметический полимер. Офтальмологическая композиция в форме эмульсии типа масло-в-воде включает мукомиметический полимер, выбранный из гиалуроновой кислоты и ее солей, и липовую кислоту. При этом массовое отношение липовой кислоты к мукомиметическому полимеру

составляет от 0,05 до 0,15 и композиция содержит от 0,1 до 0,15% масс. липидов. Также обеспечивается применение липовой кислоты для стабилизации эмульсии типа масло-в-воде, включающей мукомиметический полимер, выбранный из гиалуроновой кислоты и ее солей. Использование группы изобретений позволяет повысить стабильность эмульсии, включающей гиалуроновую кислоту или ее соли. 2 н. и 10 з.п. ф-лы, 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)*A61K 31/385* (2006.01)*A61K 31/715* (2006.01)*A61K 31/728* (2006.01)*A61P 27/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/00 (2020.02); *A61K 31/385* (2020.02); *A61K 31/715* (2020.02); *A61K 31/728* (2020.02); *A61K 2121/00* (2020.02); *A61P 27/02* (2020.02)

(21)(22) Application: **2017142726, 20.05.2016**

(24) Effective date for property rights:
20.05.2016

Registration date:
29.06.2020

Priority:

(30) Convention priority:
21.05.2015 FR 1554590;
11.03.2016 FR 1652042

(43) Application published: **21.06.2019 Bull. № 18**(45) Date of publication: **29.06.2020 Bull. № 19**(85) Commencement of national phase: **21.12.2017**

(86) PCT application:
EP 2016/061362 (20.05.2016)

(87) PCT publication:
WO 2016/185000 (24.11.2016)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

CLARET Martine (CH),
CLARET Claude (CH),
CHATARD-BAPTISTE Caroline (FR)

(73) Proprietor(s):

OPHTALMIS MONACO (MC)(54) **OPHTHALMIC COMPOSITION CONTAINING LIPOIC ACID AND A MUCOMIMETIC POLYMER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; ophthalmology.

SUBSTANCE: group of inventions is intended for stabilization of oil-in-water emulsions, including mucomimetic polymer. Ophthalmic composition in the form of an oil-in-water emulsion includes a mucomimetic polymer selected from hyaluronic acid and salts thereof, and lipoic acid. Weight ratio of lipoic acid to the mucomimetic polymer ranges from 0.05 to

0.15 and composition contains 0.1–0.15 wt % lipids. Invention also provides use of lipoic acid for stabilizing an oil-in-water emulsion containing a mucomimetic polymer selected from hyaluronic acid and salts thereof.

EFFECT: use of group of inventions increases stability of emulsion, which includes hyaluronic acid or its salts.

12 cl, 2 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к офтальмологической композиции в форме эмульсии типа масло-в-воде, включающей мукомиметический полимер и липоевую кислоту в качестве стабилизатора эмульсии. Изобретение также относится к способу стабилизации эмульсий

5 липоевой кислотой и к применению этой кислоты для стабилизации эмульсий типа масло-в-воде, включающих мукомиметический полимер.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Известны эмульсии, включающие мукомиметические полимеры, в частности, офтальмологические композиции в форме указанных эмульсий (WO 2011/131765, WO

10 2012/013736, WO 2015/150459). Однако стабильность таких эмульсий, особенно в отсутствие какого-либо консервирующего агента, со временем может ухудшаться, при этом снижается однородность композиции и затрудняется эффективное ее применение.

Липоевая кислота, также называемая тиоктовой кислотой (CAS №0001077-28-7), и ее производные известны своими антиоксидантными свойствами. Ее используют в

15 качестве пищевой добавки в виде таблеток (Liponsaure-ratiopharm®, продаваемых в Германии компанией Ratiopharm) или для инъекций в виде разбавленных растворов для инъекций (Neurium®, продаваемых в Германии компанией Hexal), возможно для сопутствующего лечения пациентов с диабетом. Ее антимикробные свойства также были описаны при ее использовании в растворах для очистки контактных линз,

20 содержащих BDT (US 6162393). Антиоксидантные свойства липоевой кислоты также были отмечены при изучении ее эффективности при диабетической катаракте у крыс (Masami Kojima & col., Japanese Journal of Ophthalmology, January 2007, Volume 51, Issue 1, pp.10-13). Офтальмологические или косметические композиции, которые могут содержать липоевую кислоту в качестве антиоксиданта, описаны в патентных заявках (US 2006/

25 188492, US 2004/265345, US 5817630, WO 02098345, DE 10229995, WO 01/93824, US 2005/192229, BR PI0 800818, CN 103860625 и JP 2013241398).

Авторы настоящего изобретения установили, что добавление липоевой кислоты к эмульсии типа масло-в-воде, включающей мукомиметический полимер, способно

улучшить стабильность эмульсии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к офтальмологической композиции в форме эмульсии типа масло-в-воде, включающей мукомиметический полимер и липоевую кислоту. Липоевая кислота обладает эффектом стабилизации эмульсии.

Изобретение, в частности, относится к офтальмологической композиции в форме

35 эмульсии типа масло-в-воде, включающей гиалуроновую кислоту или ее соли в качестве мукомиметического полимера и липоевую кислоту.

Если не указано иное, процентные доли выражены по массе в расчете на общую массу композиции.

Изобретение также относится к способу стабилизации эмульсии типа масло-в-воде,

40 включающей мукомиметический полимер, при этом способ включает добавление липоевой кислоты до или во время стадии эмульгирования композиции.

Изобретение также относится к применению липоевой кислоты для стабилизации эмульсии типа масло-в-воде, включающей мукомиметический полимер.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к офтальмологической композиции в форме эмульсии типа масло-в-воде, включающей мукомиметический полимер и липоевую кислоту в качестве стабилизатора эмульсии.

Под офтальмологической композицией согласно изобретению подразумевают любую

композицию, предназначенную для нанесения на глаз или слизистую оболочку глаза. Офтальмологические композиции могут представлять собой вязкие композиции, такие как мази или кремы, или жидкие композиции, называемые глазными каплями.

Офтальмологическая композиция должна отвечать техническим характеристикам, специфическим для офтальмологических композиций, и, в частности, тем характеристикам, которые связаны с выбором ее компонентов. Эти компоненты, которые являются «офтальмологически приемлемыми», как индивидуально, так и совместно в композиции, не должны вызывать побочных эффектов для глаза, кроме желаемого эффекта, вызываемого композицией и ее активными ингредиентами.

Поскольку глаз является органом, особенно чувствительным к воздействию на окружающую среду, композиция не должна вызывать паразитических раздражений или реакций аллергического типа, вредных для предполагаемого применения, а в частности, офтальмологических композиций, предназначенных для лечения нарушения зрения. Следовательно, выбор составляющих композиции, имеет большое значение, что, тем самым, отличает офтальмологическую композицию от простой композиции, непригодной для офтальмологического применения. Специалист в данной области техники может выбрать указанные компоненты и различить офтальмологическую композицию и простую композицию, предназначенную для другого применения.

Мукомиметические полимеры, используемые в эмульсии по изобретению, представляют собой полиозиды, в частности, выбранные из полисахаридов, также известных как гликаны или полиголизиды, а более предпочтительно из гликозаминогликанов (GAG) и гиалуроновых кислот. Эти полимеры, также называемые кислыми мукополисахаридами, обладают сильной водоудерживающей способностью, что придает им мукомиметические свойства.

Мукомиметические полисахариды по изобретению содержат по меньшей мере 5, в частности, по меньшей мере 10, в частности, по меньшей мере 20 моно или моносахаридных единиц. Особо следует упомянуть декстрансульфат, который представляет собой сложный полисахарид, в частности, с молекулярной массой от 4 до 500 кДа, арабиногалактан, который представляет собой биополимер, состоящий из моносахаридов арабинозы и галактозы и который является естественным компонентом некоторых смол и стенок некоторых микобактериальных клеток, гепарин, в частности, с молекулярной массой от 6 до 30 кДа, кератансульфат, хондроитинсульфат, в частности с молекулярной массой около 50 кДа, дерматансульфат и гиалуроновую кислоту, которая является дисахаридным полимером, имеющим высокую вязкость, и которая естественным образом присутствует во многих тканях, включая соединительную ткань, является одной из главных составляющих внеклеточного матрикса. Этот последний полимер можно получить путем экстракции из ткани животных или путем бактериальной ферментации. Мукомиметический полимер более предпочтительно выбирают из гликозаминогликанов, гиалуроновых кислот и их смесей.

Мукомиметический полимер может иметь молекулярную массу в диапазоне от 10 до 10000 кДа, в частности, от 500 до 1500 кДа или даже около 1000 кДа.

Содержание мукомиметического полимера в эмульсии по изобретению находится в диапазоне от 0,01 до 5% масс, в расчете на общую массу композиции, в частности, от 0,05 до 2,5% масс, более предпочтительно от 0,1 до 1% масс, или даже от 0,15 до 0,5% масс, а также, в частности, оно составляет около 0,18% масс, в расчете на общую массу эмульсии.

Согласно одному предпочтительному воплощению изобретения композиция в качестве мукомиметического полимера включает гиалуроновую кислоту или ее соли.

Различные формы гиалуроновой кислоты или ее солей, используемые в фармацевтических или косметических композициях, хорошо известны специалистам в данной области техники и могут быть использованы в композициях по изобретению.

Гиалуроновую кислоту предпочтительно используют в виде соли щелочного металла, в частности, ее натриевой соли. Особо следует упомянуть гиалуронат натрия, имеющий характеристическую вязкость в диапазоне от 1,4 до 2,2 м³/кг.

Содержание гиалуроновой кислоты или ее солей в эмульсии по изобретению предпочтительно находится в диапазоне от 0,05 до 2% масс, в расчете на общую массу композиции, в частности, в диапазоне от 0,1 до 0,2% масс.

Под липоевой кислотой согласно изобретению понимают 5-(1,2-дитиолан-3-ил) пентановую кислоту в рацемической форме или ее энантиомеры в любой пропорции, в частности, R-энантиомер, чистый или в смеси, где доля R-энантиомера выше, чем доля S-энантиомера, и их фармацевтически приемлемые соли.

Под фармацевтически приемлемыми солями согласно изобретению преимущественно понимают соли присоединения липоевой кислоты с фармацевтически приемлемым основанием, как с органическим основанием, в частности, содержащим аминогруппу, таким как аммиак, лизин, аргинин и другими соединениями, известными в Фармакопее, так и с неорганическим фармацевтически приемлемым основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция и другими неорганическими основаниями, известными из Фармакопеи. Фармацевтически приемлемая соль предпочтительно представляет собой соль щелочного металла (натрия, калия), щелочно-земельного металла (кальция, магния) или иона алюминия, более предпочтительно представляет собой натриевую соль.

Согласно одному предпочтительному воплощению изобретения липоевая кислота представляет собой соль R-энантиомера липоевой кислоты, в частности натриевую соль (CAS 176110-81-9) или магниевую соль.

Содержание липоевой кислоты в эмульсии по изобретению предпочтительно составляет от 0,01 до 0,02% масс.

Массовое отношение липоевой кислоты к мукомиметическому полимеру предпочтительно составляет от 0,05 до 0,15.

Композиция представляет собой эмульсию типа масло-в-воде и включает обычные компоненты таких эмульсий, такие как жиры, органические растворители, ионные, цвиттерионные или неионные поверхностно-активные вещества и эмульгаторы. Компоненты эмульсий, в частности, используемые для нанесения на кожу или слизистую оболочку, хорошо известны специалистам в данной области техники. Особо можно упомянуть следующие компоненты:

- стабилизирующие эмульсию агенты, в частности, стабилизирующие полимеры, такие как полимеры поливинилового спирта, полисорбаты и полимеры целлюлозного типа, в частности, метилцеллюлоза, этил целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и их смеси; причем указанные стабилизирующие агенты могут быть использованы в количествах от 0,05 до 0,2% масс, в расчете на общую массу композиции;

- поверхностно-активные вещества, в частности, полисорбаты, полиэтиленгликоли и их производные, полиоксиэтилен-40-стеарат, сложные эфиры сорбитана, сополимеры полиоксиэтилена с полиоксипропиленом, поливиниловые спирты, полимеры поливинилпирролидона и их смеси; причем указанные поверхностно-активные вещества могут быть использованы в количестве от 0,01 до 0,5% масс, в расчете на общую массу композиции;

- консерванты, в частности, соединения четвертичного аммония, в частности, бензалконийхлорид, алкилдиметилбензиламмоний, цетримид, цетилпиридинийхлорид, бензододецинийбромид, бензетонийхлорид, цеталконийхлорид, ртутьсодержащие консерванты, такие как нитрат/ацетат/борат фенилртути, тиомерсал, спиртовые консерванты, такие как хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтанол, фенилэтиловый спирт, карбоновые кислоты, такие как сорбиновая кислота, фенолы, в частности, метил/пропилпарабен, амидины, например, хлоргексидина диглюконат, EDTA, хелатирующие агенты, потенцирующие эффективность консервантов в сочетании с по меньшей мере одним консервантом, и их смеси; причем указанные консерванты могут быть

использованы в количестве от 0,001 до 0,1% масс, в расчете на общую массу композиции;

- липиды, в частности, триглицериды и их производные, такие как липиды класса ацилглицерина или глицерида, такие как касторовое, соевое, кунжутное, парафиновое, ланолиновое, вазелиновое, кукурузное, глицериновое масла, или масла моноглицеридов или триглицеридов фосфолипидного типа, такие как фосфоацилглицериды, также называемые фосфоацилглицеринами, фосфосфинголипиды, фосфоносфинголипиды, фосфогликолипиды, фосфосахаролипиды и фосфатидилхолины и их смеси; причем указанные липиды могут быть использованы в количестве от 0,1 до 1,5% масс, в расчете на общую массу композиции;

- буфер для стабилизации pH до приемлемого значения для офтальмологического использования, в частности, фосфатный, ацетатный, цитратный буфер и их смеси; причем указанный буфер может быть использован в количестве от 0,1 до 1,5% масс, в расчете на общую массу композиции.

Композиции по изобретению могут содержать другие добавки, обычно используемые для получения таких композиций, умягчители, антиоксиданты, опалесцирующие агенты, стабилизаторы, ионные или неионные загустители, кремнийорганические соединения, пеногасители, гидратирующие агенты, витамины, ароматизаторы, консерванты, наполнители, секвестранты, красители, основания или кислоты, необходимые для регулирования pH, или любые другие компоненты, обычно используемые для приготовления офтальмологических композиций. Офтальмологические композиции по изобретению получают с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Согласно одному предпочтительному воплощению изобретения офтальмологическая композиция по изобретению представляет собой композицию, не содержащую консервантов.

Консерванты, обычно используемые в композициях для местного применения (косметических, фармацевтических, офтальмологических и т.д.) для предотвращения заражения их микробами, хорошо известны специалистам. К таким консервантам относятся соединения четвертичного аммония, в частности, бензалконийхлорид, алкилдиметилбензиламмоний, цетримид, цетилпиридинийхлорид, бензододецинийбромид, бензетонийхлорид, цеталконийхлорид, ртутьсодержащие консерванты, такие как нитрат/ацетат/борат фенилртути, тиомерсал, спиртовые консерванты, такие как хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтанол, фенилэтиловый спирт, карбоновые кислоты, такие как сорбиновая кислота, фенолы, в частности, метил/пропилпарабен, амидины, например, хлоргексидина диглюконат и/или хелатирующие агенты, такие как EDTA, отдельно или в сочетании с по меньшей мере одним другим консервантом.

Под термином «без консервантов» согласно изобретению подразумевают композицию, по существу свободную от таких консервантов, чтобы она соответствовала показателю «без консервантов». Содержание консерванта составляет 10 частей на

миллион или менее, в частности, 1 часть на миллион или менее, предпочтительно составляет 0 частей на миллион, то есть в состав композиции не входят консерванты.

В отсутствие консервантов композиция должна быть подвергнута особой обработке во время ее приготовления и упаковывания, чтобы избежать и предотвратить
5 загрязнение патогенами. Эти обработки и процедуры хорошо известны специалистам в данной области техники. Таким образом, композиция по изобретению без консервантов отличается от обычной композиции, включающей такие же компоненты, полученной без каких-либо специальных мер предосторожности или без описания стадий процесса, позволяющих получить эту необходимую стерильность, которая характерна для
10 композиций по изобретению, в частности, офтальмологических композиций.

pH офтальмологической композиции по изобретению составляет от 6 до 7. Поэтому она обычно содержит буфер, подходящий для офтальмологического применения, известный специалистам. Особенно следует упомянуть дигидрат тринатрийцитрата и моногидрат лимонной кислоты, используемые отдельно или в смеси.

Офтальмологическая композиция также должна быть стерильной, чтобы в ней не развивались какие-либо патогены, которые могут привести к офтальмологическим осложнениям. Под термином «стерильный» в настоящем изобретении подразумевают отсутствие бактерий, как определено в Европейской Фармакопее, 8 издание, 2014 (European Pharmacopeia, 8th Edition (2014)). Офтальмологическая композиция,
20 включающая липоевую кислоту по изобретению, предпочтительно представляет собой композицию, не содержащую консервантов.

Согласно одному воплощению изобретения офтальмологическая композиция включает так называемые активные соединения, такие как осмопротектор, противовоспалительный агент и/или антиоксидант.

Среди осмопротекторов, которые могут быть использованы в изобретении, можно отметить глицин, таурин, L-карнитин, эритрит, трегалоза, эктоин, бетаин, саркозин, мочевины, предпочтительно глицерин или таурин.

Среди агентов, обладающих противовоспалительным действием, которые можно использовать с липоевой кислотой, можно отметить дексаметазон, флурбипрофен,
30 фторметолон, салициловую кислоту, гидрокортизон, триамцинолон, римексолон, предпочтительно флурбипрофен и дексаметазон.

Среди антиоксидантов, которые могут быть использованы, можно упомянуть таурин, витамин Е, глутатион, витамин А, витамин С, предпочтительно таурин.

Вязкость эмульсии предпочтительно выбирают так, чтобы она удерживалась на
35 глазу, в частности, на роговице, в течение времени, достаточного для проявления действия.

Вязкость офтальмологической композиции предпочтительно составляет от 5 до 100 сантипуаз. Вязкость измеряют в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи 2.2.10 с использованием вращающегося вискозиметра при 25°C и 100 с⁻¹.
40 Другие устройства и способы, подходящие для измерения вязкости растворов, известны специалистам в данной области техники, и позволяют получить аналогичные результаты.

Эмульсия по изобретению предпочтительно имеет низкую вязкость, близкую к вязкости воды, в частности, динамическая вязкость составляет 10⁻¹ Па·с или ниже, в частности, находится в интервале от 1.5.10⁻³ до 8.10⁻² Па·с, а наиболее предпочтительно
45 в интервале от 3.10⁻³ до 6.10⁻² Па·с.

Вязкость офтальмологической композиции по изобретению регулируют путем добавления «офтальмологически приемлемых» агентов, регулирующих вязкость. Специалистам в данной области техники хорошо известны агенты, регулирующие

вязкость, которые могут быть использованы для получения офтальмологических композиций, а также количества, которые необходимо использовать для получения желаемой вязкости. Особенно следует упомянуть гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, карбомеры, агаровые гели, поливинилпирролидон и поливиниловый спирт.

Офтальмологическая композиция по изобретению предпочтительно включает стабилизирующий полимер целлюлозного типа, в частности, метил целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, предпочтительно в количестве от 0,05 до 0,5% масс, предпочтительно от 0,1 до 0,4% масс, более предпочтительно от 0,1 до 0,3% масс, а, в частности, количество составляет около 0,15% масс.

Прозрачность эмульсии по изобретению предпочтительно является такой, как определено в Европейской Фармакопее 7.0, и находится в интервале от 0 до 5000 НЕФ, в частности, от 0 до 1000 НЕФ или примерно от 200 до 700 НЕФ, в частности может составлять около 500 НЕФ.

Эмульсия по изобретению предпочтительно находится в форме глазных капель. В частности, она содержит около 70% масс, воды в расчете на общую массу композиции, предпочтительно около 80% масс, воды и более предпочтительно по меньшей мере 95% масс. воды.

Офтальмологические композиции по изобретению получают в соответствии с обычными способами, известными специалистам в данной области техники. Эти способы включают стадию эмульгирования после смешивания составляющих композиции. Иногда возможно приготовить две фазы отдельно, водную и липидную, в частности, когда конкретный компонент должен быть растворен в одной из фаз перед смешиванием. Изобретение также относится к способу получения эмульсии типа масло-в-воде, включающей мукомиметический полимер, с добавлением липоевой кислоты до или во время стадии эмульгирования композиции.

Липоевую кислоту предпочтительно добавляют к липидной фазе.

Изобретение также относится к использованию липоевой кислоты для стабилизации эмульсии типа масло-в-воде, включающей мукомиметический полимер.

ПРИМЕРЫ

1. Композиции

Композиции, приведенные в следующих примерах, были получены с использованием обычных способов, известных в данной области техники. Особые гигиенические меры предосторожности были приняты для приготовления и упаковывания композиций без консервантов, чтобы предотвратить какое-либо загрязнение.

Эмульсия 1

Компоненты	Количество
Гиалуронат натрия	0,18%
Липоевая кислота	0,002%
Каприловый/Каприновый триглицерид	0,10%
Соевый лецитин	0,10%
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0,10%
Тринатрий цитрат дигидрат	0,41%
Лимонная кислота	0,02%
NaOH (1 н)	до pH 6,7
Хлорид натрия	до 150 мосмоль/л
Вода для инъекций	до 100 %

Эмульсия 2

Компоненты	Количество
Гиалуронат натрия	0,18%
Липоевая кислота	0,002%
Каприловый/Каприновый триглицерид	0,165%
Соевый лецитин	0,035%
Гидроксиметилцеллюлоза	0,10%
Тринатрий цитрат дигидрат	0,41%
Лимонная кислота	0,02%
NaOH (1 н)	до pH 6.7
Хлорид натрия	до 150 мосмоль/л
Вода для инъекций	до 100%

2. Стабильность

Первые испытания, проведенные в лаборатории, показали, что эмульсии, содержащие липоевую кислоту, демонстрируют лучшую стабильность. Стабильность эмульсий, в частности, определяется размером частиц. Способность эмульсии сохранять частицы малого размера является маркером стабильности. Измерения размеров частиц проводили на образцах с липоевой кислотой и без нее, другие компоненты были идентичными.

Частицы меньшего размера оставались в эмульсиях с липоевой кислотой, чем в эмульсиях без липоевой кислоты, что подтверждает, что стабильность улучшается за счет добавления липоевой кислоты.

Дополнительные исследования планируются через 24 месяца (испытания через 1/3/6/12 месяцев, 18 месяцев и 24 месяца) при 25, 30 и 40°C.

При этом измеряют и наблюдают: внешний вид, размер частиц, вязкость, pH,

осмоляльность и дзета-потенциал.

Ожидают, что стабильность эмульсий, содержащих липоевую кислоту в соответствии с изобретением, будет увеличиваться при уменьшении размеров частиц, дзета-потенциале ниже 50 и большей стабильности во времени.

ССЫЛКИ

BR PI0 800818

CN 103860625

DE 10229995

JP 2013241398

US 5817630

US 6162393

US 2004/265345

US 2005/192229

US 2006/188492

WO 01/93824

WO 02/098345

WO 2011/131765

WO 2012/013736

WO 2015/150459

Masami Kojima & col., Japanese Journal of Ophthalmology, January 2007, Volume 51, Issue 1, pp. 10-13.

(57) Формула изобретения

1. Офтальмологическая композиция в форме эмульсии типа масло-в-воде, где

указанная композиция включает мукомиметический полимер, выбранный из гиалуроновой кислоты и ее солей, и липоевую кислоту, при этом массовое отношение липоевой кислоты к мукомиметическому полимеру составляет от 0,05 до 0,15, при этом липоевая кислота повышает стабильность эмульсии, и при этом композиция содержит от 0,1 до 0,15% масс. липидов.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что мукомиметический полимер является солью гиалуроновой кислоты.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что содержание мукомиметического полимера находится в диапазоне от 0,01 до 5% масс. в расчете на общую массу композиции.

4. Композиция по одному из пп. 1-3, отличающаяся тем, что липоевая кислота является липоатом натрия.

5. Композиция по одному из пп. 1-4, отличающаяся тем, что содержание липоевой кислоты находится в диапазоне от 0,01 до 0,02% масс. в расчете на общую массу композиции.

6. Композиция по одному из пп. 1-5, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет прозрачность, составляющую 5000 НЕФ или ниже.

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет прозрачность, составляющую 1000 НЕФ или ниже.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет прозрачность, составляющую приблизительно от 200 до 700 НЕФ.

9. Композиция по одному из пп. 1-8, отличающаяся тем, что указанная композиция находится в форме глазных капель.

10. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит по

меньшей мере 70% масс. воды в расчете на общую массу композиции.

11. Композиция по п. 10, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит по меньшей мере 80% масс. воды, более предпочтительно по меньшей мере 95% масс. воды.

- 5 12. Применение липоевой кислоты для стабилизации эмульсии типа масло-в-воде, включающей мукомиметический полимер, выбранный из гиалуроновой кислоты и ее солей, при этом массовое отношение липоевой кислоты к мукомиметическому полимеру составляет от 0,05 до 0,15, и при этом композиция содержит от 0,1 до 0,15% масс. липидов.

10

15

20

25

30

35

40

45