



(51) МПК
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/00 (2020.02); *A61K 31/045* (2020.02); *A61K 31/185* (2020.02); *A61K 31/385* (2020.02); *A61P 17/00* (2020.02); *A61P 27/02* (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2017142379, 20.05.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.05.2016

Дата регистрации:
17.07.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.05.2015 FR 1554590;
18.01.2016 FR 1650372

(43) Дата публикации заявки: 24.06.2019 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 17.07.2020 Бюл. № 20

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

(86) Заявка РСТ:
EP 2016/061358 (20.05.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/184998 (24.11.2016)

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

(54) Сочетание липоевой кислоты и таурина в качестве осмопротекторного агента

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, а именно к офтальмологии и дерматологии, и предназначена для профилактики и/или лечения заболеваний кожи и болезни глаза, связанных с осмотическим дисбалансом. Фармацевтическая и косметическая композиции липоевой кислоты и таурина для профилактики и/или лечения (а) заболевания кожи и/или (б)

(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: US 2006127505 A1, 15.06.2006. US
5817630 A, 06.10.1998. US 2012258168 A1,
11.10.2012. US 6649195 B1, 18.11.2003. EP 2311454
A2, 20.04.2011. UA 96878 C2, 12.12.2011.

RU 2726978 C2

RU 2726978 C2

болезни глаза, связанных с осмотическим дисбалансом, характеризуются тем, что массовое отношение липоевой кислоты к таурину составляет от 0,004 до 0,05. Группа изобретений позволяет повысить эффективность профилактики и/или лечения заболевания кожи и/или болезни глаза, связанных с осмотическим дисбалансом. 2 н.п. и 16 з.п. ф-лы, 4 ил., 5 пр.

R U 2 7 2 6 9 7 8 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 726 978⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 9/00 (2020.02); *A61K 31/045* (2020.02); *A61K 31/185* (2020.02); *A61K 31/385* (2020.02); *A61P 17/00* (2020.02); *A61P 27/02* (2020.02)

(21)(22) Application: 2017142379, 20.05.2016

(24) Effective date for property rights:
20.05.2016

Registration date:
17.07.2020

Priority:

(30) Convention priority:
21.05.2015 FR 1554590;
18.01.2016 FR 1650372

(43) Application published: 24.06.2019 Bull. № 18

(45) Date of publication: 17.07.2020 Bull. № 20

(85) Commencement of national phase: 21.12.2017

(86) PCT application:
EP 2016/061358 (20.05.2016)

(87) PCT publication:
WO 2016/184998 (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)

R U 2 7 2 6 9 7 8 C 2

(54) COMBINATION OF LIPOIC ACID AND TAURINE AS OSMOPROTECTIVE AGENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine; ophthalmology; dermatology.

SUBSTANCE: group of inventions is intended for prevention and/or treatment of skin disease and eye disease associated with osmotic imbalance. Pharmaceutical and cosmetic compositions of lipoic acid and taurine for preventing and/or treating (a) skin diseases and/or (b) eye disease, associated with osmotic

imbalance, are characterized by that the weight ratio of lipoic acid to taurine ranges from 0.004 to 0.05.

EFFECT: group of inventions enables providing more effective prevention and/or treatment of skin diseases and/or eye diseases associated with osmotic imbalance.

18 cl, 4 dwg, 5 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к сочетанию липоевой кислоты и таурина для применения в качестве осмопротектора для профилактики и лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек, связанных с осмотическим дисбалансом. Изобретение также 5 относится к способу профилактики и лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек, связанных с осмотическим дисбалансом, при котором соответствующее количество сочетания липоевой кислоты и таурина наносят на кожу или на слизистые оболочки нуждающегося в лечении пациента. Изобретение также относится к фармацевтической 10 или косметической композиции, подходящей для местного применения, или офтальмологической композиции, которая включает сочетание липоевой кислоты и таурина.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Осмотический дисбаланс наблюдается при заболеваниях кожи и слизистых оболочек млекопитающих, в частности, у людей, как правило, в виде сухости кожи или ксероза, 15 что может быть признаком атипичного дерматита, ихтиоза, экземы или псориаза; или в виде сухого глаза, что может быть признаком дисфункции мейбомиевой железы, гиперэвапоративного синдрома или слезной недостаточности, а также в виде отека глаз.

Обычные способы лечения этих заболеваний кожи или слизистых оболочек включают 20 нанесение увлажняющих, смягчающих кремов, кремов или мазей на основе кортикоидов, или местных иммуномодуляторов.

Таурин является естественной аминосульфоновой кислотой, продуцируемой поджелудочной железой млекопитающих, путем превращения цистеина. Он известен тем, что его применяют в качестве пищевой добавки в энергетических напитках. 25 Применение таурина также описано в офтальмологических композициях, так как он модулирует ионы кальция в клетках, что, как полагают, предотвращает дегенерацию желтого пятна (US 2006/188492), или его используют в качестве хелатирующего агента (US 5817630).

Липоевая кислота, также называемая тиоктовой кислотой (CAS №1077-28-7), и ее 30 производные известны своими антиоксидантными свойствами. Ее применяют в качестве пищевой добавки в виде таблеток (Liponsaure-ratiopharm®, продаваемых в Германии компанией Ratiopharm) или в виде разбавленных растворов для инъекций (Neurium®, продаваемых в Германии компанией Hexal), возможно для сопутствующего лечения пациентов с диабетом. Офтальмологические или косметические композиции, которые 35 могут содержать липоевую кислоту в качестве антиоксиданта, описаны в патентных заявках (US 2006/188492, US 2004/265345, US 5817630, WO 02098345, DE 10229995, WO 01/93824, US 2005/192229, BR PI0 800818, CN 103860625 и JP 2013241398).

Ее antimикробные свойства также были описаны при применении в растворах для очистки контактных линз, содержащих BDT (US 6162393).

40 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).

После тестирования липоевой кислоты на клетках роговицы, авторы настоящего изобретения отметили, что наблюдаемый антиоксидантный эффект является довольно 45 слабым, слабее ожидаемого эффекта в свете того, что описано для пищевых добавок.

Авторы обнаружили, что липоевая кислота обладает значительными и благоприятными осмопротекторными свойствами, что позволяет использовать ее для профилактики и лечения таких заболеваний кожи и слизистых оболочек, особенно глаз,

в качестве замены или в дополнение к обычным способам лечения, не связанным с заболеваниями, которые, как считают, следует лечить композициями из известного уровня техники, включающими липоевую кислоту. В частности, они обнаружили, что сочетание липоевой кислоты и таурина позволяет увеличить и продлить

5 осмопротекторный эффект этого сочетания по сравнению с эффектами, наблюдаемыми отдельно для каждого компонента сочетания. Липоевая кислота действует быстро после нанесения, тогда как осмопротекторное действие таурина проявляется и продолжается, когда действие липоевой кислоты начинает уменьшаться.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 Настоящее изобретение относится к сочетанию липоевой кислоты и таурина, в частности, для применения в качестве осмопротектора для профилактики и лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек, особенно глаза, связанных с осмотическим дисбалансом.

Изобретение также относится к способу профилактики и лечения заболеваний кожи 15 и слизистых оболочек, связанных с осмотическим дисбалансом, при котором соответствующее количество сочетания липоевой кислоты и таурина в качестве осмопротектора наносят на кожу или слизистые оболочки нуждающегося в лечении пациента.

Изобретение также относится к фармацевтической или косметической композиции, 20 пригодной для местного применения, или офтальмологической композиции, которая включает сочетание липоевой кислоты и таурина.

Указанное сочетание представляет собой комбинированный продукт, который включает липоевую кислоту и таурин. Эти два компонента комбинированного продукта могут быть включены в одну и ту же композицию или разделены на две композиции, 25 используемые в сочетании, либо для немедленного приготовления сочетания перед применением, либо для совместного применения.

Предпочтительно, указанное сочетание включает липоевую кислоту и таурин при 30 массовом отношении липоевой кислоты к таурину, составляющем от 0,002 до 0,2, более предпочтительно от примерно 0,004 до примерно 0,05, в частности, составляющем 0,005, 0,01, 0,02 или 0,1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к сочетанию липоевой кислоты и таурина, в частности, для применения в качестве осмопротектора для профилактики и лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек, особенно глаза, связанных с осмотическим 35 дисбалансом.

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

«Фармацевтически приемлемые соли» согласно изобретению включают 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 45 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 настоящего изобретения липоевая кислота, используемая в сочетании по изобретению, представляет собой соль R-энантиомера липоевой кислоты, в частности, натриевую соль (CAS №176110-81-9) или магниевую соль.

Согласно изобретению «таурин» представляет собой 2-аминоэтансульфоновую кислоту, ее диастереоизомеры, чистые или их смеси, в любой пропорции, а также их фармацевтически приемлемые соли.

Он может быть природным или синтетическим.

Соли таурина могут быть как солями с кислотами, так и с основаниями. Таурин, используемый в сочетании по изобретению, предпочтительно представляет собой смесь диастереоизомеров 2-аминоэтансульфоновой кислоты, в частности, полученные химическим синтезом.

Предпочтительно указанное сочетание включает липоевую кислоту и таурин при отношении липоевой кислоты к таурину, составляющем от 0,002 до 0,2, более предпочтительно от примерно 0,004 до примерно 0,05, предпочтительно от примерно 0,005 до примерно 0,02, в частности, примерно составляющем 0,005, 0,01, 0,02 или 0,04.

Сочетение по изобретению представляет собой комбинированный продукт, который включает липоевую кислоту и таурин. Эти два компонента комбинированного продукта могут быть включены в одну и ту же композицию или разделены на две композиции, используемые в сочетании, для немедленного приготовления сочетания перед применением, либо для одновременного применения.

В случае двух отдельных композиций для комбинированного одновременного применения каждая композиция преимущественно представляет собой композицию для местного применения, подходящую для нанесения на кожу или слизистые оболочки, особенно на глаз.

В случае двух отдельных композиций для комбинированного применения для приготовления для немедленного применения по меньшей мере одна из композиций, содержащих липоевую кислоту или таурин, преимущественно представляет собой композицию для местного применения, подходящую для нанесения на кожу или слизистые оболочки, особенно на глаз.

Массовые отношения между двумя компонентами сочетания соответствуют доле каждого компонента в препарате для немедленного применения, или соответствуют относительному количеству каждой композиции, содержащей липоевую кислоту и таурин, когда их используют одновременно.

Сочетание липоевой кислоты и таурина используют в композиции для местного применения, подходящей для нанесения на кожу или слизистые оболочки, особенно на глаз.

Композиции для местного применения хорошо известны специалисту в области косметики и фармацевтики.

Они находятся во всех стандартных формах, известных специалисту в области композиций для местного применения, в частности, в виде суспензии или дисперсии в растворителях или жирах, в виде везикулярной дисперсии или в виде эмульсии, такой как крем или молочко, в виде мази, геля, бальзама, твердого карандаша, аэрозольной пены или спрея.

Композиции по изобретению могут содержать традиционные добавки, используемые для приготовления таких композиций, такие как жиры, органические растворители, ионные цвиттерионные или неионные поверхностно-активные вещества, смягчители,

антиоксиданты, замутнители, стабилизаторы, ионные или неионные загустители, силиконы, пеногасители, увлажняющие агенты, витамины, ароматизаторы, консерванты, наполнители, комплексообразователи, красители, основания или кислоты, необходимые для регулирования pH, или любой другой компонент, обычно используемый для приготовления косметических или фармацевтических композиций. Композиции по изобретению получают в соответствии со способами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Согласно одному воплощению изобретения сочетание липоевой кислоты и таурина используют в сочетании с другими активными агентами, такими как другим осмопротектором, противовоспалительным агентом и/или антиоксидантом.

Среди других осмопротекторов, которые могут быть применены в соответствии с изобретением, можно упомянуть глицерин, L-карнитин, эритрит, трегалозу, эктоин, бетаин, сарказин и мочевину, предпочтительно глицерин.

Среди агентов с противовоспалительной активностью, которые можно применять с липоевой кислотой, можно упомянуть дексаметазон, флурбипрофен, фторметолон, салициловую кислоту, гидрокортизон, триамцинолон и римексолон, предпочтительно флурбипрофен и дексаметазон.

В качестве других активных агентов можно также упомянуть производные или аналоги ретиноевой кислоты, в частности, ретинол и его производные, особенно его сложные эфиры, в частности, сложные эфиры жирных кислот, такие как ретинилпальмитат.

Липоевая кислота и другой агент (агенты) с противовоспалительной активностью, в частности, гидрокортизон и дексаметазон, могут быть применены вместе в той же композиции или в отдельных композициях.

Среди антиоксидантов, которые можно использовать с липоевой кислотой, можно упомянуть витамин Е, глутатион, витамин А и витамин С.

Сочетание липоевой кислоты и таурина и другого антиоксидантного агента (агентов) может быть применено вместе в той же композиции или в отдельных композициях.

Отношение липоевой кислоты к антиоксиданту (антиоксидантам), применяемому в той же композиции или в отдельных композициях, находится в диапазоне от 0,001 до 0,01.

В соответствии с конкретным воплощением изобретения сочетание липоевой кислоты и таурина используют с другим осмопротектором и/или по меньшей мере одним противовоспалительным агентом и/или по меньшей мере одним антиоксидантом в той же композиции, предпочтительно в пропорциях, описанных выше.

В соответствии с другим воплощением изобретения композиция также включает мукомиметический полимер, в частности гиалуроновую кислоту и ее соли.

Композиция, включающая сочетание липоевой кислоты и таурина в соответствии с изобретением, может дополнительно содержать агенты с увлажняющим, заживляющим, противовоспалительным, предотвращающим старение, успокаивающим,

противорадужительным, реструктурирующим или смягчающим действиями, отдельно или в смесях в любой пропорции.

В соответствии с конкретным воплощением изобретения композиция также содержит гиалуроновую кислоту или ее соли, предпочтительно в количестве от 0,05 до 2% масс, в расчете на общую массу композиции. Различные формы гиалуроновой кислоты и ее солей, используемые в фармацевтических или косметических композициях, хорошо известны специалисту в данной области техники, и могут быть использованы в композициях согласно изобретению. Можно упомянуть, в частности, гиалуронат натрия с характеристической вязкостью От 1 до 2,5 м /кг.

В соответствии с предпочтительным воплощением изобретения композиция, содержащая сочетание липоевой кислоты и таурина по изобретению, представляет собой композицию, не содержащую консервантов.

Консерванты, обычно используемые в композициях для местного применения

- 5 (косметических, фармацевтических, офтальмологических и т.д.) для предотвращения заражения их микробами, хорошо известны специалистам в данной области техники. 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
- 10 консервантом.
- 15

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

- 20 составляет 0 частей на миллион, то есть композиция не содержит консерванта.

В отсутствие консервантов композиция должна быть подвергнута особой обработке во время ее приготовления и упаковывания, чтобы избежать и предотвратить загрязнения 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 композиций по изобретению, в частности, офтальмологических композиций.

Согласно первому конкретному воплощению изобретения сочетание липоевой кислоты и таурина применяют в виде композиции для местного применения, подходящей для нанесения на кожу, в частности, выбранной из кремов, мазей, гелей, бальзамов, растворов и лосьонов.

Сочетание липоевой кислоты и таурина преимущественно используют в качестве осмопротектора для профилактики и лечения заболеваний кожи, при которых появляется сухость кожи, особенно атопического дерматита, ихиоза, экземы или псориаза.

Специалисту в данной области техники известно, как приготовить фармацевтические или косметические композиции для местного применения в различных формах, будь то эмульсии типа вода-в-масле или масло-в-воде, растворы, суспензии или гели.

Компоненты этих композиций и пропорции, в которых их используют, хорошо известны специалисту в данной области техники, и они описаны, в частности, во французской фармакопее.

Композиции для местного применения по изобретению преимущественно не содержат консервантов.

В этих композициях для местного применения для нанесения на кожу количество липоевой кислоты предпочтительно составляет от 0,0001 до 0,1% масс, в расчете на общую массу композиции, предпочтительно от 0,001 до 0,05% масс, в частности, составляет примерно 0,01% масс.

Количество таурина предпочтительно составляет от 0,001 до 1,0% масс, в расчете

на общую массу композиции, предпочтительно от 0,01 до 0,1% масс, более предпочтительно составляет примерно 0,05% масс.

Массовое отношение липоевой кислоты к таурину в косметической композиции предпочтительно составляет от 0,002 до 0,2, преимущественно от 0,004 до 0,05, в

5 частности, от 0,01 до 0,05, более предпочтительно составляет примерно 0,02.

Содержание сухого вещества преимущественно составляет от 0,001 до 0,05% масс.

Сухое вещество состоит из всех компонентов, входящих в состав композиции, за исключением воды.

Согласно другому воплощению сочетание липоевой кислоты и таурина применяют

10 в форме офтальмологической композиции (раствор, гель, эмульсия, суспензия), а изобретение также относится к сочетанию липоевой кислоты и таурина для применения в качестве осмопротектора для профилактики и лечение глазных расстройств, связанных с синдромом сухого глаза, которые могут быть признаком дисфункции мейбомиевой железы, гиперэвапоративного синдрома или слезной недостаточности, и для применения

15 при отеке глаза, особенно при отеке роговицы.

Сочетание липоевой кислоты и таурина преимущественно применяют в форме офтальмологической композиции, подходящей для нанесения на глаза человека или животного, особенно у человека. Следовательно, офтальмологическая композиция должна отвечать особым техническим характеристикам для офтальмологических

20 композиций, и, в частности, тем характеристикам, которые связаны с выбором

компонентов. Эти компоненты, которые являются «офтальмологически приемлемыми», как индивидуально, так и совместно в композиции, не должны вызывать побочных офтальмологических эффектов, кроме желаемого эффекта, вызываемого композицией и ее активными ингредиентами. Поскольку глаз является органом, особенно

25 чувствительным к воздействию на окружающую среду, композиция не должна вызывать паразитических раздражений или реакций аллергического типа, вредных для

предполагаемого применения, в частности, в случае офтальмологических композиций, предназначенных для лечения офтальмологических заболеваний. Следовательно, выбор

30 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.

Офтальмологическая композиция предпочтительно имеет pH между 5 и 7,5. Таким

35 образом, она обычно содержит буфер, подходящий для офтальмологического применения и который известен специалисту в данной области техники. Особенno

следует упомянуть тринатрийцитрат дигидрат и лимонной кислоты моногидрат,

используемые отдельно или в смеси.

Офтальмологическая композиция также должна быть стерильной, чтобы в ней не

40 развивались 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, включающая

сочетание липоевой кислоты и таурина согласно изобретению, предпочтительно

45 представляет собой композицию, не содержащую консервантов.

Офтальмологические композиции обычно находятся в виде жидкостей, растворов

или эмульсий, а также в виде гелей или мазей. Офтальмологическая композиция согласно

изобретению предпочтительно представляет собой раствор или жидкую эмульсию для

нанесения путем закапывания одной или более чем одной капли в глаз. Вязкость жидкой композиции, тем не менее, выбирают таким образом, чтобы она оставалась на глазу, в частности, на роговице в течение периода времени, достаточного для ее действия.

Вязкость офтальмологической композиции предпочтительно составляет от 5 до 100

⁵ сантипауз. Вязкость измеряют в соответствии с рекомендациями Европейской

Фармакопеи 2.2.10 с применением вращающегося вискозиметра при 25°C и 100 c⁻¹.

Другие устройства и способы, подходящие для измерения вязкости растворов, известны специалистам в данной области техники, и позволяют получить аналогичные результаты.

Вязкость офтальмологической композиции в соответствии с изобретением зависит

¹⁰ от ее формы (раствор или эмульсия), и ее регулируют путем добавления

«офтальмологически приемлемых» агентов, регулирующих вязкость. Специалистам в данной области техники хорошо известны агенты, регулирующие вязкость, которые могут быть применены для получения офтальмологических композиций, а также количества, которые необходимо использовать для получения желаемой вязкости.

¹⁵ Особенno следует упомянуть гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, карбомеры, агаровые гели, поливинилпирролидон и поливиниловый спирт.

Офтальмологическая композиция по изобретению предпочтительно включает

²⁰ гидроксипропилметилцеллюлозу или карбоксиметилцеллюлозу предпочтительно в количестве от 0,05 до 0,5% масс. гидроксипропилметилцеллюлозы или карбоксиметилцеллюлозы, предпочтительно от 0,1 до 0,4% масс, более предпочтительно от 0,2 до 0,3% масс, в частности, количество составляет около 0,25% масс.

Если не указано иное, проценты выражены в массовых процентах в расчете на общую массу композиции.

²⁵ Офтальмологическая композиция, содержащая липоевую кислоту, согласно изобретению предпочтительно содержит от 0,0001 до 0,1% масс, липоевой кислоты в расчете на общую массу композиции, и ее содержание предпочтительно составляет по меньшей мере 0,001% масс, более предпочтительно около 0,001% масс.

³⁰ Содержание таурина предпочтительно составляет от 0,01 до 1,0% масс, в расчете на общую массу композиции, предпочтительно от 0,01 до 0,05% масс.

Массовое отношение липоевой кислоты к таурину в офтальмологической композиции предпочтительно составляет от 0,002 до 0,2, предпочтительно от 0,004 до 0,05.

Среди предпочтительных офтальмологических композиций по изобретению можно упомянуть композиции, приведенные ниже.

³⁵ Согласно предпочтительному воплощению изобретения офтальмологическая композиция, включающая липоевую кислоту в соответствии с изобретением, представляет собой эмульсию масло-в-воде.

⁴⁰ Изобретение также относится к способу профилактики и лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек, связанных с осмотическим дисбалансом, при котором подходящее количество сочетания липоевой кислоты и таурина в качестве осмопротектора наносят на кожу или слизистые оболочки, в том числе глаз, нуждающегося в лечении пациента.

Сочетание липоевой кислоты и таурина предпочтительно наносят на кожу, слизистые оболочки или глаз с помощью композиции, определенной выше, а также в примерах.

⁴⁵ Подходящее количество наносимого сочетания липоевой кислоты и таурина будет зависеть от заболевания, которое лечат, а также от тяжести этого заболевания. Возраст пациента или полнота также могут влиять на выбор практикующим врачом наносимого количества.

Нанесение подходящего количества может быть осуществлено с помощью одного

нанесения или с помощью более чем одного ежедневного нанесения в течение периода времени, необходимого для получения желаемого эффекта, то есть профилактики или лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек, в частности глаза, связанных с осмотическим дисбалансом.

- ⁵ В случае жидкой офтальмологической композиции, предназначеннной для закапывания, подходящее количество отмеряют количеством капель, подлежащих закапыванию.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

- На Фиг. 1-4 представлены показатели жизнеспособности клеток после осмотического стресса для различных концентраций липоевой кислоты, отдельно или в сочетании с глицерином и/или таурином.

ПРИМЕРЫ

- Композиции, приведенные в следующих примерах, получают в соответствии с обычными способами, известными в данной области техники. Особые гигиенические меры предосторожности принимают для приготовления и упаковывания композиции без консервантов, чтобы предотвратить загрязнение.

Пример 1: Дерматологическая композиция

Компоненты	Количество
Каприловый/Каприновый триглицерид	20,00%
Сложные эфиры трибегенин ПЭГ-20	3,00%
Никотинамид	3,00%
Таурин	0,50%
Глицерин	0,50%
Аллантоин	0,20%
Липоат натрия	0,01%
Церамид 3	0,10%
Гиалуронат натрия	0,20%
Липоат натрия	0,01%
Гидроксид натрия (10% раствор)	1,50%
Обратно-осмотическая вода	до 100%

- Пример 2: Дерматологическая композиция

Компоненты	Количество
Кокамидопропилбетаин	10,00%
Децилглюкозид	5,00%
Глицерин	5,00%
Никотинамид	2,00%
Тринатрий цитрат дигидрат	1,45%
Ксантановая камедь	0,75%
Таурин	0,50%
Аллантоин	0,20%
Гиалуронат натрия	0,10%
Лимонная кислота	0,025%
Лipoевая кислота	0,005%
Вода	до 100%

Пример 3: Дерматологическая композиция

Компоненты	Количество
Каприловый/Каприновый триглицерид	25,00%
Никотинамид	4,00%
Сложные эфиры трибегенин ПЭГ-20	3,50%
Глицерин	3,00%
Тринатрий цитрат	1,45%
Ксантановая камедь	0,80%
Таурин	0,50%
Аллантоин	0,50%
Гиалуронат натрия	0,10%
Церамид NP	0,10%
Лимонная кислота	0,05%
Лipoевая кислота	0,05%
Вода	до 100%

Пример 4: Дерматологическая композиция

Компоненты	Количество
Каприловый/Каприновый триглицерид	20,00%
Сложные эфиры трибегенин ПЭГ-20	3,00%
Глицерин	3,00%
Тринатрий цитрат	1,45%
Ксантановая камедь	0,80%
Гиалуронат натрия	0,50%
Таурин	0,50%
Аллантоин	0,20%
Helianthus annuus (подсолнечное масло), Ретинилпальмитат	0,10%
Лимонная кислота	0,05%
Липоевая кислота	0,01%
Вода	до 100 %

Пример 5: Офтальмологическая композиция

Компоненты	Количество
Гиалуронат натрия	0,20%
Таурин	0,5%
Липоат натрия	0,001%
Каприловый/Каприновый триглицерид	0,05%
Соевый лецитин	0,15%
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0,15%
Тринатрий цитрат дигидрат	0,05%
Лимонная кислота	0,02%
NaOH (1н)	до pH 6,7
Хлорид натрия	до 150 мосмоль/л
Вода для инъекций	до 100%

Пример 6: Офтальмологическая композиция

Компоненты	Количество
Хлорид натрия	5,00%
Гиалуронат натрия	0,18%
Таурин	0,1%
Липоевая кислота	0,001%
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0,3%
Динатрий цитрат дигидрат	1,5%
Лимонная кислота моногидрат	до pH 7
Очищенная вода	до 100%

Пример 4 - Оsmопротекторная активность липоевой кислоты и таурина отдельно или в смесях

Было проведено исследование для определения осмопротекторной способности липоата натрия (A) во время гиперосмолярного стресса на конъюнктивальных (WKD) и роговичных (HCE) клетках человека.

На второй фазе были проведены испытания для сравнения влияния липоевой кислоты, глицерина (B) и таурина (C), индивидуально и при объединении молекул, на клетках HCE в условиях гиперосмолярного стресса.

Осмопротекторную активность A, затем A с B и C оценивали, в частности, путем измерения жизнеспособности клеток. С этой целью клетки предварительно инкубировали в течение 17 ч с испытуемым веществом (веществами). Затем среду удаляли и клетки подвергали гиперосмолярному стрессу путем добавления хлорида натрия (100 mM NaCl) к культуральной среде (MI99 для клеток WKD и KSFМ для клеток HCE).

Контрольные клетки для определения роста приводили в контакт с изотонической средой. Жизнеспособность клеток анализировали перед осмотическим стрессом (0 ч), чтобы определить влияние молекул, находившихся в контакте с клетками в течение 17 ч инкубации, затем через 4 ч, 8 ч и 24 ч после начала осмотического стресса. Измерение жизнеспособности клеток проводили с помощью XTT-анализа.

Для испытаний «одна молекула» испытывали разные концентрации A: 0,0005%, 0,001%, 0,005%, 0,01% и 0,05% масс/об. При испытании смеси молекул концентрации составляли: для A: 0,001%, 0,005% и 0,01% масс/об. для B: 0,25% масс/об. и для C: 0,5% и 1% масс/об.

Для обеспечения достоверности и значимости данных полученные результаты были проанализированы статистически. Результаты, представленные ниже, являются усредненным результатом трех независимых испытаний, выполненных в разные дни.

Показатели жизнеспособности клеток для различных концентраций липоевой кислоты (липоата натрия) с клетками WKD

	0 ч	4 ч	8 ч	24 ч
При 0,0005%	99,90%	62,70%	38,50%	18,80%
При 0,001%	98,50%	69,60%	42,40%	18,50%
При 0,005%	102,80%	109,40%	76,10%	12,60%
При 0,01%	98,10%	119,90%	82,90%	8,90%
При 0,05%	56,30%	46,00%	27,80%	2,70%
NaCl	98,80%	50,70%	33,50%	25,80%
HIDC	92,30%	68,80%	50,40%	56,40%

Показатели жизнеспособности клеток для различных концентраций липоевой кислоты (липоата натрия) с клетками НСЕ показаны на фиг. 1.

Липоевая кислота обладает высокой осмопротекторной активностью в отношении

осмотического стресса при концентрациях 0,005% и 0,001% (масс/об.) через 4 ч и 8 ч после стресса.

На фиг. 2-4 представлены результаты жизнеспособности клеток, полученные с различными смесями А с В, С и В + С.

Повышенный осмопротекторный эффект липоевой кислоты наблюдали при сочетании с глицерином (В) и с таурином (С) или с обоими веществами. Это повышение проявляется в более высокой жизнеспособности клеток, которую наблюдали, по сравнению только с липоевой кислотой, только с глицерином или только с таурином. Это особенно заметно для сочетания липоевая кислота + таурин (фиг. 3), которое увеличивает указанное осмопротекторное действие во времени, вплоть до 24 ч после стресса.

Пример 5 - Оsmопротекторная активность смесей липоевой кислоты и таурина

Протокол Примера 4 повторили, используя 11 смесей (М1-М11) липоата натрия (А) и таурина (В). Полученные результаты по жизнеспособности клеток подтверждают увеличение осмопротекторного действия во времени, наблюдаемое для смесей Примера 4.

Показатели жизнеспособности клеток для различных концентраций липоевой кислоты (липоата натрия - А) и таурина (В) с клетками WKD

35

40

45

	A %	C %	A/C	t=0 ч	t=4 ч	t=8 ч	t=24 ч
5	M1	0,0001	0,10	0,001	81%	63%	50%
	M2	0,0002	0,10	0,002	84%	66%	51%
	M3	0,0050	1,00	0,005	84%	70%	67%
	M4	0,0050	0,50	0,010	93%	72%	66%
	M5	0,0050	0,25	0,020	96%	78%	65%
	M6	0,0100	0,50	0,020	96%	73%	69%
	M7	0,0200	1,00	0,020	82%	63%	58%
	M8	0,0200	1,00	0,020	90%	64%	57%
	M9	0,0050	0,10	0,050	92%	74%	58%
	M10	0,0500	0,25	0,200	61%	49%	40%
	M11	0,0500	0,10	0,500	73%	52%	27%
Контроль (NaCl)				94%	68%	46%	22%

Улучшенный осмопротекторный эффект оказывается еще более заметным при предпочтительном массовом отношении липоевой кислоты к таурину, которое составляет от примерно 0,004 до примерно 0,05 (смеси M3-M9).

ССЫЛКИ

US 5817630

US 6162393

US 2004/265345

30 US 2005/192229

US 2006/188492

WO 01/93824

WO 02098345

DE 10229995

35 BR PI0 800818

CN 103860625

JP 2013 241398

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

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция липоевой кислоты и таурина, подходящая для местного нанесения для профилактики и/или лечения (a) заболевания кожи и/или (b) болезни глаза, связанных с осмотическим дисбалансом, отличающаяся тем, что массовое отношение липоевой кислоты к таурину составляет от 0,004 до 0,05.

45 2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она содержит фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для местного нанесения.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что она подходит для нанесения на кожу, и выбрана из кремов, бальзамов, гелей, лосьонов, растворов, эмульсий и мазей.

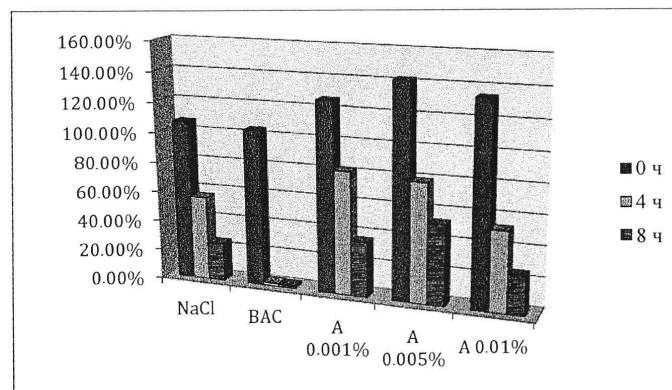
4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что она содержит от 0,0001 до 0,1 мас. % липоевой кислоты в расчете на общую массу композиции.
5. Композиция по одному из пп. 2 или 3, отличающаяся тем, что она содержит от 0,001 до 1,0 мас. % таурина в расчете на общую массу композиции.
- ⁵ 6. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что она представляет собой офтальмологическую композицию, подходящую для нанесения на глаз.
7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что она содержит от 0,0001 до 0,1 мас. % липоевой кислоты в расчете на общую массу композиции.
8. Композиция по одному из пп. 6 или 7, отличающаяся тем, что она содержит от ¹⁰ 0,01 до 1,0 мас. % таурина в расчете на общую массу композиции.
9. Композиция по одному из пп. 1-5 для применения в профилактике и/или лечении заболевания кожи, при котором появляется сухость кожи.
10. Композиция для применения по п. 9, отличающаяся тем, что заболевание кожи выбрано из атопического дерматита, ихиоза, экземы и псориаза.
- ¹⁵ 11. Композиция по одному из п.п. 1, 2 или 6-8 для применения в профилактике и/или лечении болезни глаза, связанной с сухим глазом.
12. Композиция для применения по п. 11, отличающаяся тем, что сухой глаз является признаком дисфункции мейбомиевой железы, гиперэвапоративного синдрома или слезной недостаточности.
- ²⁰ 13. Композиция по одному из п.п. 1, 2 или 6-8 для применения при отеке глаза, особенно при отеке роговицы.
14. Косметическая композиция липоевой кислоты и таурина, подходящая для местного нанесения для профилактики и/или лечения (а) заболевания кожи и/или (б) болезни глаза, связанных с осмотическим дисбалансом, отличающаяся тем, что массовое ²⁵ отношение липоевой кислоты к таурину составляет от 0,004 до 0,05.
15. Композиция по п. 14, отличающаяся тем, что она содержит косметически приемлемый носитель, подходящий для местного нанесения.
16. Композиция по п. 14 или 15, отличающаяся тем, что она подходит для нанесения на кожу, и выбрана из кремов, бальзамов, гелей, лосьонов, растворов, эмульсий и мазей.
- ³⁰ 17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что она содержит от 0,0001 до 0,1% масс. липоевой кислоты в расчете на общую массу композиции.
18. Композиция по одному из п.п. 15 или 16, отличающаяся тем, что она содержит от 0,001 до 1,0% масс. таурина в расчете на общую массу композиции.

35

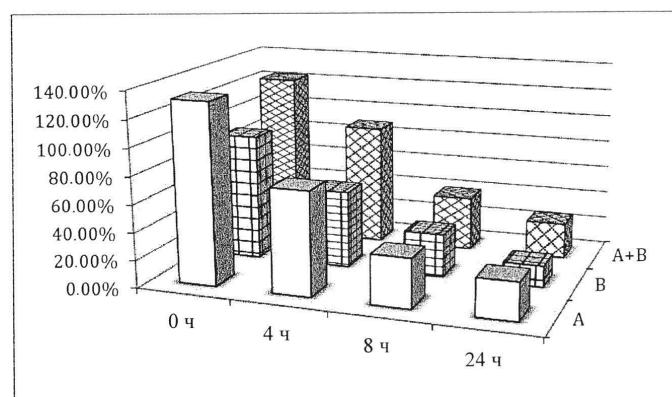
40

45

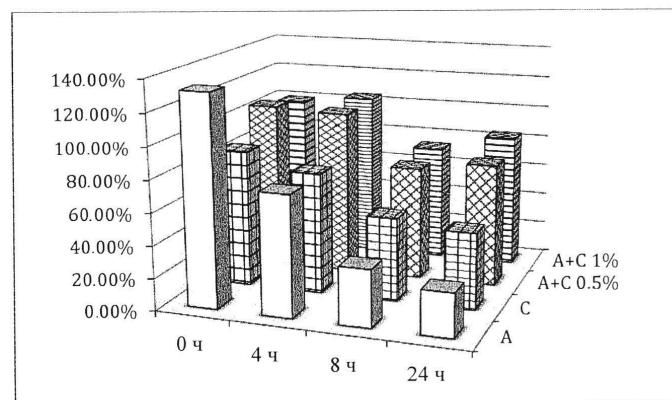
1/2



Фиг. 1

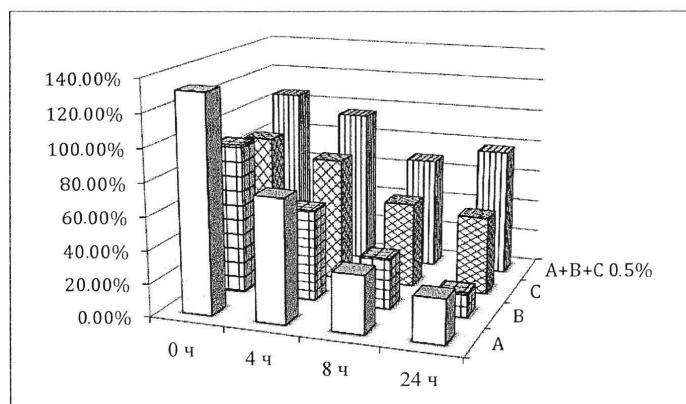


Фиг. 2



Фиг. 3

2/2



Фиг. 4