

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090849** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.07.24

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 47/40* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.10.24

---

(54) **СТАБИЛЬНЫЕ ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПНЖК**

---

(31) 102017000120375

(72) Изобретатель:

(32) 2017.10.24

Алео Данило, Мангиафицо Сергио,

(33) IT

Саита Мариа Гразиа, Мелилли

(86) PCT/IB2018/058304

Барбара, Цро Мелина, Мангиафицо

(87) WO 2019/082102 2019.05.02

Себастиано (IT)

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ФОР ХЕАЛТХ ФАРМА С.Р.Л. (IT)

Котлов Д.В., Пустовалова М.Л. (RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к композициям для применения в офтальмологии, содержащим одну или несколько полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) со свободной карбоксильной группой (СКГ) в водном растворе с метил- $\beta$ -циклодекстринами (М- $\beta$ -ЦД), где упомянутые ПНЖК выбирают из группы, включающей омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, алифатическая цепь которых содержит от 16 до 24 атомов углерода. Еще одним объектом изобретения является применение указанной композиции в офтальмологии.

**A1**

**202090849**

**202090849**

**A1**

## СТАБИЛЬНЫЕ ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПНЖК

Настоящее изобретение относится к композициям для применения в офтальмологии, содержащим одну или несколько полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) со свободной карбоксильной группой (СКГ) в водном растворе с метил- $\beta$ -циклодекстринами (М- $\beta$ -ЦД), где упомянутые ПНЖК выбирают из группы, включающей омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, алифатическая цепь которых содержит от 16 до 24 атомов углерода.

Еще одним объектом изобретения является применение указанной композиции в офтальмологии.

### Предшествующий уровень техники

Применение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в фармацевтических композициях существенно ограничено из-за их плохой растворимости в воде и низкой химической стабильности, присущих этим кислотам.

Как известно, плохая растворимость ПНЖК в воде легко преодолевается использованием гетерогенных систем типа эмульсий или дисперсий масел в полужидких водных средах на основе гидрофильных полиакриловых полимеров, структурированных подобно высокомолекулярной полиакриловой кислоте, сшитой дивинилгликолем и известной под торговой маркой Noveon, и винилового полимеру, известному под торговой маркой Carbopol.

В последнее время делаются попытки применить для приготовления офтальмологических препаратов с различными липофильными активными ингредиентами с повышенной биодоступностью для глаз липидные эмульсии, которые некоторое время использовались для парентерального применения.

Так, в EP 0391369 описано использование липидных эмульсий, в частности эмульсий типа «масло в воде», в качестве носителей для липофильных активных ингредиентов. Однако применительно к ПНЖК как активным ингредиентам этот метод показывает неудовлетворительные результаты, поскольку полученная эмульсия оказалась физически нестабильной ввиду склонности к фазовому и химическому разделению, при этом титры эйкозапентаеновой (ЭПК) и гамма-линоленовой (ГЛК) кислот существенно уменьшаются уже через месяц хранения при 25 °С (ЭПК 96% и ГЛК 95%), а через четыре месяца при 4 °С содержание ЭПК падает до 85%, а ГЛК – до 90%, что связано, скорее всего с окислением.

В публикации WO 2006/007510 описаны офтальмологические композиции для местного применения, содержащие омега-3 и омега-6 жирные кислоты. Омега-3 и омега-6 жирные кислоты эмульгировали с такими поверхностно-активными веществами, как сложные эфиры полигексилерированных жирных кислот и сложные эфиры сорбита, или полисорбаты, такие как Tween, и полиэтоксилированные метилгликозиды, такие как

Glucan. Однако полученные таким образом составы на основе ЭПК, докозагексаеновой кислоты (ДГК) и ГЛК в форме эмульсий также физически и химически нестабильны.

В публикации WO 2010/106571 раскрыты составы для офтальмологического применения, которые содержат ПНЖК и витамин Е в форме ацетата. Указанные составы оказались стабильными на протяжении 12 месяцев. Но через 12 месяцев, как при 4 °С, так и при 25 °С, ПНЖК начинают постепенно разлагаться по линейному закону.

В публикации WO 2010/162894 также раскрыты составы для офтальмологического применения, которые содержат ПНЖК. Однако проведенные исследования долговременной стабильности в течение 24 месяцев при 25 °С обнаружили их быструю деградацию по полиномиальному закону.

В публикации WO 2014/035450 раскрыты офтальмологические препараты для местного применения на основе омега-3 жирных кислот в форме суспензий в водном геле, где гель представляет собой слабо сшитый карбоксилсодержащий полимер с таким количеством добавок в форме ионных солей, чтобы сохранить типичную для гелей эластичность, т. е. модуль упругости ( $G'$ ) больший, чем модуль вязкости ( $G''$ ) (а именно,  $G' > 5 G''$ ). Такой офтальмологический препарат, смешанный в пропорции от 2:1 до 5:1 с богатой солями слезной жидкостью, будет образовывать смесь с модулем  $G'' > G'$ , превращаясь тем самым из эластичного геля в жидкость именно такой вязкости, которая лучше всего подходит для глаза. Однако такое решение неприменимо при таких патологических состояниях, которые приводят к нарушению функций слезных желез, как, например, сухой кератоконъюнктивит или сухой кератит, а также при воспалительных состояниях поверхности глаза, когда объем слезной жидкости становится намного меньше 6 мкл (Scherz W. et al., Tear Volume in Normal Eyes and Sicca Keratoconjunctivitis, Arbrecht v. Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalm. 192, 141—150, 1974). Глазные капли же почти всегда вводятся в объеме свыше 30 мкл, и, следовательно, указанное для больного глаза количество никогда не даст соотношения объема слезной жидкости и объема глазных капель, достаточного для гель-золь перехода. Если же перехода от эластичного геля к вязкой жидкости не происходит, то у пациента слипаются веки и искажается зрение. Сообщается, что препарат физически стабилен в течение нескольких недель; данные о химической стабильности содержащихся в нем омега-3 кислот не приводятся.

Таким образом, существует острая потребность в композициях на основе ПНЖК, которые обладали бы физической и химической стабильностью и одновременно хорошей переносимостью для глаз.

#### Подробное описание изобретения

Объектом настоящего изобретения является водный раствор, который содержит ПНЖК и метил- $\beta$ -циклодекстрины в качестве солюбилизующих агентов. Такая композиция химически и физически стабильна без необходимости прибегать к

использованию гетерогенных эмульсий или суспензий в гидрогелях. Особенно большое преимущество указанная композиция обнаруживает в случае неэтерифицированных ПНЖК со свободной карбоксильной группой (ПНЖК с СКГ).

5 Предпочтительно такими ПНЖК могут быть омега-3 и омега-6 кислоты, алифатическая цепь которых содержит от 16 до 24 атомов углерода. Но могут также использоваться ПНЖК, алифатическая цепь которых содержит от 18 до 24 атомов углерода.

10 Указанная композиция представляет собой водный раствор, который включает ПНЖК в концентрации от 0,01 до 0,10 вес.% и метил- $\beta$ -циклодекстрин в концентрации от 1,0 до 10 вес.%. Предпочтительный диапазон концентраций ПНЖК составляет от 0,02 до 0,07% вес.%, более предпочтительно - от 0,03 до 0,06% вес.%, а метил- $\beta$ -циклодекстрина – от 2,0 до 8,0% вес.%.

15 В предпочтительном варианте реализации изобретения указанные ПНЖК представляют собой ПНЖК с СКГ. В еще более предпочтительном варианте указанные ПНЖК выбирают из группы, состоящей из ЭПК, ДГК и ГЛК.

Величина pH указанных растворов близка к физиологической и стабилизирована в указанных композициях буферным раствором, например, фосфатным, боратным или цитратным.

Указанные композиции особенно физически и химически стабильны во времени.

20 В некоторых вариантах осуществления один из аспектов настоящего изобретения может быть реализован в виде состава, включающего, помимо ПНЖК и М- $\beta$ -ЦД, вязкие полимеры, например, Carbopol, гиалуронат натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) или гидроксипропилгуар (ГППГ).

25 В другом варианте осуществления указанная композиция может включать также осмотически активную добавку, такую как маннит, глицерин и/или трегалоза.

Как вариант, упомянутая композиция может включать комплексообразующие соединения типа ЭДТА.

30 В еще одном варианте осуществления указанная композиция включает смягчающие средства, обладающие противовоспалительной активностью для поверхности глаза, такие как, например, адельмидрол.

В другом варианте осуществления указанная композиция может включать консерванты типа аскорбилгликозида или противомикробные средства.

35 В альтернативных вариантах осуществления настоящего изобретения в состав композиции могут вводиться и другие активные ингредиенты, известные специалистам в данной области техники.

Композиции, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, предназначены для использования преимущественно в глазных каплях и мазях офтальмологического назначения.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение указанной композиции в качестве средства для лечения глазных болезней, прежде всего воспалительных заболеваний, поражающих поверхность глаза, таких как, например, блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, передний увеит.

5 Настоящее изобретение иллюстрируется нижеследующими примерами, никоим образом не ограничивающими его сущность.

Примеры 1-5: композиции, содержащие жирные кислоты со свободной карбоксильной группой ЭПК СКГ и ДГК СКГ и метил-β-циклодекстрин (М-β-ЦД)

10 Примеры композиций, приготовленных согласно настоящему изобретению, представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

Композиция	Пример 1 вес. %	Пример 2 вес. %	Пример 3 вес. %	Пример 4 вес. %	Пример 5 вес. %
ДГК СКГ	0,03	0,04			0,03
ЭПК СКГ			0,05	0,03	0,03
М-β-ЦД	3,0	3,0	5,0	3,0	6,0
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Глицерин	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Маннит	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ЭДТА-Na <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
NaCl	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Очищенная вода	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

15 Представленные композиции особенно стабильны во времени. В таблицах 2 и 3 для примера приведены данные о стабильности ДГК СКГ согласно примеру 1 и ЭПК СКГ согласно примеру 3 при 25 °С и 40 °С. Титры указанных ПНЖК с СКГ не опускаются ниже 95% после 24 месяцев хранения при комнатной температуре. Примерно такие же данные получены для композиций, представленных в примерах 2, 4 и 5.

20 **Таблица 2**

Композиция	Пример 1 вес. %	Стабильность		0 месяце в	3 меся ца	6 меся цев	12 меся цев	24 меся ца
ДГК СКГ	0,03	25 °С	% ДГК СКГ	100	100	99	98	95
ЭПК СКГ	--							
М-β-ЦД	3,0		рН	6,8	6,8	6,8	6,8	6,7
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,1							

NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,06							
Глицерин	0,9	40 °С	% ДГК СКГ	100	98	95	--	--
Маннит	1,0							
ЭДТА-Na <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,02							
NaCl	0,2							
Очищенная вода	До 100		рН	6,8	6,8	6,7	--	--

**Таблица 3**

Композиция	Пример 3 вес. %	Стабильность		0 месяцев	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
ДГК СКГ	--	25 °С	% ЭПК СКГ	100	99	99	98	96
ЭПК СКГ	0,05							
М-β-ЦД	5,0							
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,1		рН	6,9	6,9	6,8	6,8	6,8
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,06							
Глицерин	0,9	40 °С	% ЭПК СКГ	100	97	95	--	--
Маннит	1,0							
ЭДТА-Na <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,02							
NaCl	0,2							
Очищенная вода	До 100		рН	6,9	6,8	6,7	--	--

5 Примеры 6-10 (для сравнения): этерифицированные (этиловые эфиры) жирные кислоты ЭПК ЭЭ и ДГК ЭЭ ЕЕ с метил-β-циклодекстрином (М-β-ЦД)

Контрольные примеры композиций для цели сравнения приведены в таблице 4.

**Таблица 4**

Композиция	Пример 6 вес. %	Пример 7 вес. %	Пример 8 вес. %	Пример 9 вес. %	Пример 10 вес. %
ДГК ЭЭ	0,03	0,04	--	--	0,03
ЭПК ЭЭ	--	--	0,05	0,03	0,03
М-β-ЦД	3,0	5,0	6,0	4,0	6,0
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Глицерин	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Маннит	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ЭДТА-Na <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
NaCl	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Очищенная вода	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

В таблице 5 приведены данные по стабильности композиции согласно контрольному

примеру 6. ДГК ЭЭ практически полностью разлагается через 3 месяца.

**Таблица 5**

Композиция	Пример 6 вес. %	Стабильно сть		0 месяце в	3 месяца
ДГК ЭЭ	0,03	<b>25 °С</b>	% ДГК ЭЭ	100	8
ЭПК ЭЭ	--				
М-β-ЦД	3,0		рН	6,8	6,7
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,1				
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,06				
Глицерин	0,9	<b>40 °С</b>	% ДГК ЭЭ	100	0,5
Маннит	1,0				
ЭДТА-Na <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,02		рН	6,8	6,7
NaCl	0,2				
Очищенная вода	До 100				

Примеры 11-15 (для сравнения): жирные кислоты со свободной карбоновой группой ЭПК СКГ и ДГК СКГ с гидроксилпропил-β-циклодекстрином (ГП-β-ЦД), ГП-γ-ЦД, γ-ЦД и сульфобутилэфир-β-циклодекстрином (СБЭ-β-ЦД)

Чтобы подчеркнуть неожиданное преимущество, наблюдаемое именно в присутствии М-β-ЦД, в таблице 6 представлены примеры составов с жирными кислотами со свободной карбоксильной группой в присутствии гидроксипропил-β-циклодекстрина (ГП-β-ЦД), гидроксипропил-γ-циклодекстрина (ГП-γ-ЦД), γ-циклодекстрина (γ-ЦД) или сульфобутилового эфира β-циклодекстрина (СБЭ-β-ЦД). Указанные концентрации β-циклодекстринов в примерах 11, 14 и 15 являются минимальными для солюбилизации масла.

**Таблица 6**

Композиция	Пример 11 вес. %	Пример 12 вес. %	Пример 13 вес. %	Пример 14 вес. %	Пример 15 вес. %
ДГК СКГ	0,03	0,04			0,03
ЭПК СКГ			0,05	0,03	0,03
ГП-β-ЦД	5				7
ГП-γ-ЦД		5			
γ-ЦД			5		
СБЭ-β-ЦД				6	
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Глицерин	0,9	0,9	0,9	0,3	0,9
Маннит	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ЭДТА-Na <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02

NaCl	0,2	0,2	0,2	--	0,2
Очищенная вода	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

Как нетрудно заметить, составы с циклодекстринами, отличными от М-β-ЦД, нестабильны. В таблице 7 приведены данные по стабильности композиции согласно примеру 11, состав которой не соответствует настоящему изобретению и совпадает с составом композиции, описанной в примере 1, за исключением того, что в нем содержится другой циклодекстрин.

**Таблица 7**

Композиция	Пример 11 вес. %	Стабильность		0 месяцев	3 месяца
ДГК СКГ	0,03	25 °С	% ДГК СКГ	100	38
ЭПК СКГ	--				
ГП-β-ЦД	5,0		рН	6,8	6,8
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,1				
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,06				
Глицерин	0,9	40 °С	% ДГК СКГ	100	11
Маннит	1,0				
ЭДТА-Na <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,02		рН	6,8	6,7
NaCl	0,2				
Очищенная вода	До 100				

Результаты, аналогичные полученным с ГП-β-ЦД, были получены с сульфобутиловыми эфирами β-циклодекстринов (не приведены). В композициях с гамма-циклодекстринами вместо β-ЦД образовывались нерастворимые агрегаты, бесполезные в плане получения гомогенных водных растворов ПНЖК как в форме свободной кислоты, так и в форме этиловых эфиров.

Примеры 16-26: составы, содержащие жирные кислоты со свободной карбоксильной группой ЭПК СКГ или ДГК СКГ и метил-β-циклодекстрин (М-β-ЦД)

Стабильные составы, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением и содержащие полиненасыщенные жирные кислоты со свободной карбоновой группой и М-β-ЦД в присутствии таких вязких полимеров, как карбопол, гиалуронат натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и гидроксипропилгуар (ГПГ), а также осмотически активные добавки, такие как маннит, глицерин и трегалоза, представлены в таблице 8.



Таблица 8

Композиция	Пример 16 вес. %	Пример 17 вес. %	Пример 18 вес. %	Пример 19 вес. %	Пример 20 вес. %	Пример 21 вес. %
ПНЖК (СКГ)	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Карбопол		0,2			0,2	
Гиалуронат натрия	0,15			0,15		
ГПМЦ			0,5			
ГПГ						0,5
М-β-ЦД	3,0	2,0	3,0	2,0	6,0	2
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	
Глицерин	0,9	0,5	0,9	0,9	0,9	0,7
Маннит	1,0	1,0		1,0	1,0	
Трегалоза*2H <sub>2</sub> O	0,5	1,0	2,0			2
ЭДТА- Na <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
NaCl	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
Очищенная вода	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

Композиции по примерам 16-21 представляют еще один вариант реализации изобретения и содержат дополнительные наполнители со смягчающим действием на поверхность глаза, включая адельмидрол, который также обладает противовоспалительной активностью и известен своей способностью контролировать высвобождение медиаторов тучных клеток, обладающих противовоспалительным эффектом, и консерванты, включая аскорбилгликозид, применяемый в дозах от 0,005 до 0,02%. В других вариантах осуществления указанные составы также содержат активные ингредиенты, обладающие стероидной противовоспалительной активностью, и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая бромфенак, индометацин, пироксикам, диклофенак, кеторолак, непафенак и ацетилсалициловую кислоту. Примеры реализации некоторых из указанных вариантов изобретения представлены в таблице 9.

Вспомогательные вещества, протестированные в примерах 16-26, не ухудшают стабильность ПНЖК, которая остается сравнимой с наблюдаемой в композициях ПНЖК-СКГ в присутствии М-β-ЦД.

**Таблица 9**

Композиция	Пример 22 вес. %	Пример 23 вес. %	Пример 24 вес. %	Пример 25 вес. %	Пример 26 вес. %
ПНЖК (СКГ)	0,03	0,015	0,03	0,015	0,03
Адельмидрол	0,4	0,4	0,2	0,4	0,8
Гиалуронат натрия	0,15	0,15	--	0,15	0,1
ГПМЦ	0,1	--	0,5	--	0,5
ГПГ	--	--	--	0,2	--
М-β-ЦД	3,0	2,0	3,0	2,0	6,0
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Глицерин	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Маннит	1,0	--	--	--	1,0
Аскорбилглюкозид	0,015	0,08	0,015	--	--
ЭДТА-Na <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
NaCl	0,2	0,3	0,2	0,3	0,2
Очищенная вода	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для офтальмологического применения, включающая одну или несколько полиненасыщенных жирных кислот со свободной карбоксильной группой (ПНЖК с СКГ), выбранных из группы, включающей омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, алифатическая цепь которых содержит от 16 до 24 атомов углерода, в водном растворе с метил- $\beta$ -циклодекстринами (М- $\beta$ -ЦД).

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что концентрация ПНЖК с СКГ составляет от 0,01 до 0,10 вес.%, а концентрация М- $\beta$ -ЦД составляет от 1,0 до 10 вес.%.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что концентрация ПНЖК с СКГ составляет от 0,02 до 0,07% вес.% или от 0,03 до 0,06% вес.%, а концентрация М- $\beta$ -ЦД составляет от 2,0 до 8,0 вес.%.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что указанные ПНЖК выбираются из группы, состоящей из эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), докозагексаеновой кислоты (ДГК) и гамма-линоленовой кислоты (ГЛК).

5. Композиция по любому из пп. 1-4, дополнительно включающая одну или несколько добавок, выбранных из осморегуляторов, регуляторов pH, консервантов противовоспалительных агентов.

6. Композиция по любому из пп. 1-5, включающая одно или несколько дополнительных активных соединений.

7. Композиция по любому из пп. 1-6 для применения при лечении глазных болезней, выбранных из группы воспалительных заболеваний, поражающих поверхность глаза.