

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291859 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.07

(51) Int. Cl. A61K 8/891 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61K 8/97 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.10

(54) ПОЛИМЕРНЫЕ МАТРИКСЫ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ КОМПОЗИЦИЙ
МИТОХОНДРИАЛЬНО НАПРАВЛЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

(31) 62/945,939
(32) 2019.12.10
(33) US
(86) PCT/US2020/064334
(87) WO 2021/119330 2021.06.17
(71) Заявитель:
МИТОТЕК С.А. (LU)

(72) Изобретатель:
Фридрихс Лоренс (US), Скулачев
Максим, Ташлицкий Вадим, Мармий
Наталья (RU)
(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Композиция, содержащая митохондриально направленный антиоксидант типа SkQ и полимер из полиакрилата, агарозы, агар-агара или гиалуроновой кислоты, пригодная для получения фармацевтических, лекарственных и косметических композиций, обладающих хорошей стабильностью. Такие композиции могут также эффективно включать молочную кислоту.

202291859

A1

A1

202291859

ПОЛИМЕРНЫЕ МАТРИКСЫ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ КОМПОЗИЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНО НАПРАВЛЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/945,939, поданной 10 декабря 2019, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Изложение сущности изобретения

Данное изобретение относится к фармацевтике, медицине и косметологии. Изобретение описывает несколько стабильных композиций, включающих митохондриально направленный антиоксидант, полимерный матрикс и при необходимости дополнительные компоненты.

Предшествующий уровень техники

Митохондриально направленные антиоксиданты типа SkQ (SkQ, см. общую формулу 1) нестабильны в композициях, содержащих много ингредиентов, обычных для фармацевтических или косметических композиций. Это делает SkQ несовместимыми (с точки зрения стабильности, необходимой для определенного разумного срока хранения) со многими типичными ингредиентами фармацевтических и/или косметических средств.

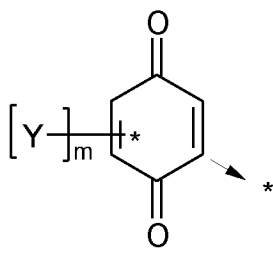
Описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает несколько достаточно стабильных композиций, содержащих митохондриально направленные антиоксиданты типа SkQ, имеющие общую формулу 1:



, в которой:

A представляет собой хиноновый антиоксидант, имеющий следующую структуру:



и/или его восстановленную (хинольную) форму, где:

m представляет собой целое число от 1 до 3;

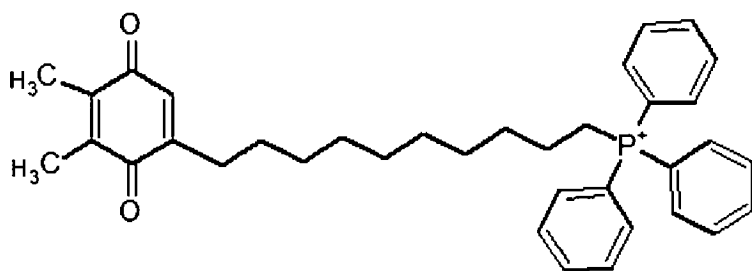
Y представляет собой низший алкил или низший алкокси;

L представляет собой линкерную группу, включающую прямую или разветвленную углеводородную цепь, которая может быть при необходимости замещена одним или несколькими заместителями, и при необходимости содержит одну или несколько двойных или тройных связей; и

n представляет собой целое число от 1 до 40;

B представляет собой направляющую группу, включающую SkZ, где Sk представляет собой липофильный катион, а Z представляет собой фармакологически приемлемый анион.

SkQ1 представляет собой неограничивающий пример соединений типа SkQ (SkQ). Формула SkQ1 (окисленная форма) представляет собой:



SkQ1 использовали в следующих экспериментах в форме бромида или хлорида.

Краткое описание чертежей

Фигура 1 представляет собой график, показывающий стабильность косметических композиций, содержащих SkQ1.

Фигура 2 представляет собой график, показывающий стабильность специфической полиакрилатной композиции, содержащей SkQ1.

Фигура 3 представляет собой график, показывающий кинетику деградации SkQ1 при 60°C в составе гелей на основе карбомера 980.

Фигура 4 представляет собой график (со стандартным отклонением), показывающий, как концентрация SkQ1 в специфической композиции изменяется с течением времени.

Фигура 5 представляет собой график (со стандартным отклонением), показывающий, как концентрация SkQ1 в другой специфической композиции изменяется с течением времени.

Фигура 6 представляет собой график, показывающий деградацию SkQ1 в различных композициях с течением времени.

В наших экспериментах мы показали, что многие обычные компоненты фармацевтических и косметических средств несовместимы с SkQ, поскольку эти компоненты дестабилизируют SkQ, что сокращает срок годности соответствующих композиций. Однако мы обнаружили, что следующие полимеры и другие компоненты не

вызывают существенной дестабилизации SkQ в комбинации с митохондриально направленным антиоксидантом в композиции (см. Таблицу 1):

Таблица 1

№	Полимер или другой компонент	Ссылка в этом документе
1	Карбоксивиниловый полимер (другие названия: карбомер, полиакрилат)	Эксп. пример 1
2	Молочная кислота (мы обнаружили, что молочная кислота является неожиданно мощным стабилизатором SkQ, т.е. стабильность SkQ1 в композиции может быть повышена путем добавления в композицию молочной кислоты)	Эксп. пример 1
3	пентиленгликоль, глицерин	
4	Агароза/агар-агар	Эксп. пример 2
5	Поливиниловый спирт, Акваксил	Эксп. пример 2
6	Гиалуроновая кислота, гликолевая кислота, миндальная кислота, лактобионовая кислота, сок алоэ	Эксп. пример 2
7	Экстракт водорослей Seafill, бета-глюкан	Эксп. пример 2

Некоторые композиции обеспечивали высокую стабильность SkQ1 в наших экспериментах (см. Экспериментальный пример 1). Этими композициями являются:

Композиция 1:

Пропиленгликоль	3%
Пентиленгликоль	5%
Полиакрилат натрия	0,9%
Этилгексилглицерин	0,3%
Молочная кислота	0,2%

SkQ1 – разные концентрации, например, 6 мкг/мл.

Вода – до 100%.

Исследование стабильности представлено в Экспериментальном примере 1.

Композиция 2:

Изопентилдиол 5%

Акваксил (ксилитилглюкозид и ангидроксилит и ксилит) - 3%

Пропиленгликоль	3%
Полиакрилат натрия	0,9%
Этилгексилглицерин	0,3%
Молочная кислота	0,2%

SkQ1 – разные концентрации, например, 6 мкг/мл.

Вода – до 100%.

Опытный пример 1. Полиакрилаты как подходящие полимерные матриксы для SkQ.

(А) Исследование стабильности косметических составов на основе карбомера 640 и 641.

Подготовка образца: Готовили смесь 1 объема образца + 1 объема 0,5 М NaBr, перемешивали в течение 15 мин на шейкере при 70°C, добавляли 9 объемов 96% этанола постепенно, по 1 объему, центрифугировали. К 500 мкл надосадочной жидкости добавляли 500 мкл 0,1 М водного раствора ортофосфорной кислоты, центрифугировали и переносили во флакон. Кратность окончательного разведения - 22 раза.

Вводимый объем: 100 мкл, детекция при 260 нм.

№	Описание	Код	Состав
1	Гидрогель на основе Карбомера 641	C088-060819-03	Пропиленгликоль - 8% Этилгексилглицерин - 0,3% Карбомер 641 - 0,9% Молочная кислота - 0,2% SkQ1 50 мкМ Вода pH 5,5
2	Гидрогель на основе Карбомера 641	C088-060819-04	Пропиленгликоль - 8% Этилгексилглицерин - 0,3% Карбомер 641 - 0,9% SkQ1 50 мкМ Вода pH 5,5
3	Гидрогель на основе Карбомера 641	C088-060819-05	Пропиленгликоль - 8% Карбомер 641 - 0,9% Молочная кислота - 0,2% SkQ1 50 мкМ Вода pH 5,5
4	Гидрогель на основе Карбомера 640	C088-060819-06	Пропиленгликоль - 8% Этилгексилглицерин - 0,3% Карбомер 640 - 0,9% Молочная кислота - 0,2% SkQ1 50 мкМ Вода pH 5,5

Результаты анализа после инкубации при +60°C

Время инкубации при 60°C, сутки	Дата взятия образца	Концентрация, мкг/г			
		C088-060819-03-60	C088-060819-04-60	C088-060819-05-60	C088-060819-06-60
0	8.08. 2019	40,28471	28,01799	57,00258	58,10061
4	12.08. 2019	14,16035	0,92242	8,879284	24,65781
8	16.08. 2019	8,680195	0,62347	15,21795	19,59364
11	19.08. 2019	6,12771	0,03129	8,886293	12,3145
15	23.08. 2019	8,013269		5,85823	9,427738

18	26.08. 2019	5,256037		14,1804	3,436147
22	30.08. 2019	2,787277		13,86665	2,92139
25	2.09. 2019	1,947372		6,041945	1,049452
29	6.09. 2019	1,720692		9,569733	0,467825
32	9.09. 2019	1,257592		11,77894	0,410404

График этих данных показан на Фигуре 1.

Композиции 03 и 05 продемонстрировали выраженную деградацию (с двухфазной кинетикой).

	-k' d-1	Исходная концентрация линейной секции, мкг/г	Скорость деградации в течение 365 суток хранения, %				
№ композиции	60°C		60°C	25°C	8°C	4°C	2°C
C088-060819-03-60	-0,08505	19,59137	100,0%	93,1%	56,1%	46,4%	41,9%
C088-060819-04-60	-0,55671	28,01799	100,0%	100,0%	99,5%	98,3%	97,1%
C088-060819-05-60	-6,82E-04	10,05812	21,6%	2,1%	0,7%	0,5%	0,4%
C088-060819-06-60	-0,1577	58,10061	100,0%	99,3%	78,3%	68,6%	63,5%

Определенная стабильность наблюдается только для композиции C088-060819-05-60 при условии, что исходная концентрация не превышает 10 мкг.

Исследование стабильности новой композиции пластиковой упаковки

Способ подготовки образца: 200 мг испытуемой полиакрилатной композиции (точная масса) помещали в пробирку Эппендорф, добавляли 2 объема воды (примерно 400 мкл) и нагревали 30 минут (на термошейкере при 70°C). Добавляли 1 объем 1М водного раствора NaBr (примерно 200 мкл), нагревали при перемешивании еще 30 мин (на термошейкере при 70°C). Добавляли 2 объема 96% этанола (примерно 400 мкл), перемешивали на вихревой мешалке, и центрифугировали. Отбирали 900 мкл наосадочной жидкости и добавляли 300 мкл раствора фосфорной кислоты в этаноле, перемешивали и центрифугировали.

Конечная степень разбавления: 8 раз.

Вводимый объем составляет 100 мкл.

Испытуемая полиакрилатная композиция:

SkQ1 бромид	6,2 мкг
Пропиленгликоль	0,03 мл
Пентиленгликоль	0,05 мл
Полиакрилат натрия	0,9 мг
Этилгексилглицерин	0,3 мг
Молочная кислота	0,2 мг

Вода

до 1 мл

Ускоренное исследование стабильности проводили при +60°C. Образцы готовили, как описано выше, и анализировали концентрацию SkQ1 методом ВЭЖХ (вводимый объем 100 мкл, детекция при 260 нм).

Результаты анализа:

Концентрация, мкг/мл	Время инкубации при 60°C, сутки
5,88	0
5,78	3
5,69	7
5,54	10
4,99	14
4,72	17
4,46	21
4,21	24
4,23	28
4,17	31

График этих данных представлен на Фигуре 2.

Экстраполяция кинетических констант на фактические условия хранения.

	-k' d-1	Скорость деградации в течение 365 суток хранения, %				
	60°C	60°C	25°C	8°C	4°C	2°C
Испытуемая полиакрилатная композиция	-1,30E-02	99,0%	33,7%	11,9%	9,1%	8,0%

Вывод: SkQ1 в полиакрилатной композиции демонстрирует приемлемую стабильность.

(В) Исследование стабильности гелей на основе карбомера 980 (концентрация SkQ1 10 мкМ и 50 мМ) в присутствии глицерина.

	Наименование	Код	Состав
	Фармацевтическая композиция для наружного применения на основе карбомера 980	C088-230119-01 (50 мкМ)	SkQ1 (50 мкМ), молочная кислота, натрия лактат, глицерин 1%, карбомер 980, бензалкония хлорид 0,01%
	Фармацевтическая композиция для наружного применения на основе карбомера 980	C088-230119-02 (10 мкМ)	SkQ1 (10 мкМ), молочная кислота, натрия лактат, глицерин 1%, карбомер 980, бензалкония хлорид 0,01%

Кинетика деградации SkQ1 при 60°C в составе гелей на основе карбомера 980 показана на Фигуре 3.

Экстраполяция средних значений скоростей на фактические условия хранения.

	-k' d-1	Скорость деградации при хранении в течение 365 суток, %				
№ композиции	60°C	60°C	25°C	8°C	4°C	2°C
C088-230119-02 (10 мкМ)	-0,02127	99,9%	48,8%	18,6%	14,5%	12,7%
C088-230119-01 (50 мкМ)	-0,03519	100,0%	67,0%	28,9%	22,8%	20,1%

Вывод: Скорость деградации слегка зависит от исходной концентрации, что указывает на отсутствие механизма аутокаталитической деградации. Необходимой стабильности не наблюдалось. В следующем эксперименте мы исследовали стабильность SkQ1 в композициях при повышенных температурах. Вместе с контрольными композициями изучали следующую композицию (код MitoVitan-1-3).

Изопентилдиол	5%
Аквасил (ксилитилглюкозид и ангидроксилит и ксилит)	- 3%
Пропиленгликоль	3%
Натрия полиакрилат	0,9%
Этилгексилглицерин	0,3%
Молочная кислота	0,2%
SkQ1	6 мкг\мл
Вода	до 100%

Экстраполяция кинетических констант на фактические условия хранения.

	-k' d-1	Скорость деградации при хранении в течение 365 суток, %				
	60°C	60°C	25°C	8°C	4°C	2°C
MitoVitan-1-3	-0,02233	100,0%	50,5%	19,4%	15,1%	13,3%

Композиция с MitoVitan-1-3 демонстрирует приемлемую стабильность в модельном эксперименте ускоренного испытания стабильности (при повышенной температуре). Дополнительные эксперименты при 37°C и комнатной температуре показали повышенную стабильность SkQ в этой композиции по сравнению с расчетной.

Дополнительные выводы из вышеприведенных экспериментов:

Сравнение стабильности композиций C088-060819-03 и C088-060819-04 показало, что добавление молочной кислоты стабилизирует SkQ1. Эти эксперименты также выявили неожиданный дестабилизирующий эффект поверхностно-активных веществ (этилгексилглицерина), присутствующих в композиции C088-060819-05, имеющей

значительно ухудшенную стабильность по сравнению с той же композицией без этилгексилглицерина (C088-060819-03).

На основании результатов наших экспериментов, мы пришли к выводу, что различные полиакрилаты хорошо совместимы с SkQ1 и могут служить в качестве полимерной основы для косметических и фармацевтических композиций митохондриально направленных антиоксидантов. В то же самое время, наилучшая совместимость (стабильность SkQ1) была продемонстрирована с карбомерами 640, 641 и 974. Неожиданно, карбомер 980 был хуже, чем вышеуказанные.

Также был выявлен стабилизирующий эффект пентиленгликоля и глицерина.

Экспериментальный пример 2. Агар-агар и агароза в качестве подходящих натуральных полимерных матриксов для SkQ.

(А) Композиции на основе агарозы и агар-агара. Испытание стабильности при 60°C

Композиция:

Агар (или агароза)	5%
Молочная кислота (натрия лактат)	1%
Пропиленгликоль	20%
SkQ1	50 мкМ
Вода	

Подготовка образца (масса образца 300-500 мг):

От 300 до 500 мг композиции (точную навеску) помещали в опытную пробирку после инкубации при температуре +60°C. Собранный образец плавил на термошейкере при 70°C в течение 10 минут, и добавляли ацетонитрил в объеме примерно 300-500 мкл (в объеме, равном точной массе). Смесь тщательно перемешивали и центрифугировали при 14000 об./мин в течение 10 минут, затем 400 мкл надосадочной жидкости переносили в пробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 600 мкл ацетонитрила, перемешивали и тщательно центрифугировали при 14000 об./мин в течение 30 минут. Наконец, 400 мкл надосадочной жидкости переносили в хроматографическую вials, добавляли 600 мкл воды, и смесь тщательно перемешивали. Для каждого момента времени отбирали 3 образца.

Результаты измерения в различные моменты времени:

SkQ1 мкг/г	Стандартное отклонение, мкг/г	Время инкубации при 60°C, сутки
306,4	116,2	0
171,5	37,0	3
129,2	1,0	6
103,7	6,2	9

87,4	6,7	13
82,2	3,8	16
86,9	1,9	20
89,5	7,2	23
63,0	1,4	27
77,7	0,5	30

График для этих данных показан на Фигуре 4.

Экстраполяция исходной секции кинетической кривой на фактические условия хранения.

Температура	-k' d-1	Скорость деградации в течение 12 месяцев хранения, %					
№ композиции	60°C	60°C	37°C	25°C	8°C	4°C	2°C
C088-070918-02	-0,10905	100	100	97	66	56	51

Вывод: Исходная фаза деградации заменяется второй фазой, где концентрация является постоянной. Скорее всего, мазь не обладает необходимой стабильностью при хранении при 2-8°C. Вероятно, что для этого типа полимера некорректно экстраполировать данные, полученные при хранении при 60°C, на значительно сниженные температуры (25°C, 2-8°C) из-за характеристик используемого полимера. Необходимо провести длительный эксперимент при более низких температурах (см. ниже).

(В) Композиции на основе агарозы. Хранение при +25°C

Состав:

Агар (или агароза) - 5%,

Молочная кислота (натрия лактат) - 1%,

Пропиленгликоль - 20%,

SkQ1 - 50 мкМ,

Вода.

Отбор образцов: На один момент времени отбирали по 3 образца в пробирки Эппендорф при 25°C 1 раз в месяц.

Подготовка образцов (масса образца 300-500 мг):

В опытной пробирке содержалось от 300 до 500 мг композиции (точная навеска). После инкубации при +25°C образец плавил на термошейкере при 70°C в течение 10 минут и добавляли ацетонитрил в объеме примерно 300-500 мкл (объем, равный точной массе). Смесь тщательно перемешивали и центрифугировали при 14000 об./мин в течение 10 минут. 400 мкл надосадочной жидкости переносили в пробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 600 мкл ацетонитрила, перемешивали и тщательно центрифугировали при

14000 об./мин в течение 30 минут. 400 мкл надосадочной жидкости переносили в хроматографическую вialsу и добавляли 600 мкл воды с последующим перемешиванием. Конечное разведение - 12,5 раз, объем ввода ВЭЖХ 20 мкл, детекция при 260 нм.

Результаты анализа выбранных образцов:

SkQ1, мкг/г	Стандартное отклонение, мкг/г	Время инкубации при 60°C, сутки
251,5	39,9	0
250,5	30,2	1
224,2	8,0	2
264,0	22,9	3
260,4	16,3	4
242,8	39,7	5
267,2	62,7	6

График этих данных показан на Фигуре 5.

Вывод: Не выявлено деградации в течение 6 месяцев при 25°C.

Аналогичные результаты были получены при 25°C при замене агарозы на агар-агар.

(В) Изучение стабильности SkQ1 в мультиактивных косметических масках.

Таблица результатов:

№	Наименование/ Код	Состав	Исходная фактическая концентрация SkQ1, мкг/г
1	Маска на нейтральной основе/ C088-140219-01	SkQ1, агар-агар, молочная кислота, натрия лактат, натрия гиалуронат, глицерин	8,339
2	Маска на кислотной основе/ C088-140219-02	SkQ1, агар-агар, молочная кислота, гиалуроновая кислота, глицерин	10,726
3	Полностью кислотная маска/ C088-140219-03	SkQ1, агар-агар, молочная кислота, гиалуроновая кислота, глицерин, гликолевая кислота, миндальная кислота, лактобионовая кислота, сок алоэ	16,168
4	Полностью нейтральная маска/ C088-140219-04	SkQ1, агар-агар, молочная кислота, натрия лактат, натрия гиалуронат, глицерин, сок алоэ, экстракт водорослей, экстракт тремеллы, ксилит, эктоин, бета-глюкан.	4,754

Подготовка образца для всех масок: 1 объем образца (примерно 200 мг) + 1 объем 0,5М бромида натрия, нагревали 15 минут при перемешивании, отбирали 100 мкл

полученного раствора и постепенно добавляли 900 мкл 96% этанола, перемешивали после каждого добавления этанола, центрифугировали. Отбирали 500 мл надосадочной жидкости, добавляли 500 мл водного раствора ортофосфорной кислоты, центрифугировали, переносили во флаконы. Конечное разведение было 40-кратным, а объем введения для ВЭЖХ составило 100 мкл. Детекцию проводили при 260 нм.

Стабильность при +60°C

Кривые деградации (кинетика деградации SkQ1 при 60°C) показаны на Фигуре 6:

Экстраполяция кинетических констант на фактические условия хранения

№ композиции	-k' d-1	Скорости деградации в течение 365 суток хранения, %				
		60°C	25°C	8°C	4°C	2°C
C088-140219-01	-0,07215	100,0%	89,7%	50,3%	41,1%	36,9%
C088-140219-02	-0,0148	99,5%	37,2%	13,4%	10,3%	9,0%
C088-140219-03	-0,01522	99,6%	38,1%	13,7%	10,6%	9,3%
C088-140219-04	-0,02787	100,0%	58,4%	23,7%	18,5%	16,3%

Вывод: Композиции №2 и №3 обладают наилучшей стабильностью.

Дальнейшие эксперименты подтвердили стабильность SkQ1 в композициях C088-140219-02 и C088-140219-03 при хранении при +37°C (признаков деградации SkQ1 в течение 6 месяцев не обнаружено).

Также были протестированы следующие композиции (с рН, близким к нейтральному):

Композиция C088-160419-07:

SkQ1 - 50 мкМ
агар-агар 0,25 %
Натрия лактат - 5%
Глицерин - 10%
Сок алоэ - 4 %
Экстракт водорослей (Seafill) - 2%
Бета-глюкан - 1 %

Композиция C088-160419-08:

SkQ1 - 50 мкМ
агар-агар 0,25 %
Натрия лактат - 5%
Глицерин - 10%
сок алоэ - 10 %
экстракт водорослей (Seafill) - 2%
бета-глюкан - 1 %
Изильянс — 2 %
Гиалуронат супернизкомолекулярный - 0,05
Биотин — 100 мкМ

Результаты исследования стабильности SkQ1 при +60°C (концентрации SkQ1 указаны в мкг/мл):

Время при +60°C, сутки	Композиция C088-160419-07	Композиция C088-160419-08
0	26,74	28,52
4	28,05	20,91
8	26,47	22,20
11	28,88	19,69
15	25,94	13,22
18	25,94	11,15
22	17,40	9,05
25	14,46	7,93
29	10,20	6,94
32	8,75	4,43

Прогнозируемые степени деградации:

	-k' d-1	Скорость деградации в течение 365 суток хранения, %				
№ композиции	60°C	60°C	25°C	8°C	4°C	2°C
C088-160419-07	- 0,03693	100,0%	68,7%	30,1%	23,7%	21,0%
C088-160419-08	- 0,05487	100,0%	82,2%	41,2%	33,1%	29,6%

Исследовали стабильность при +37°C композиции C088-160419-07:

Подготовка образца: 1 объем образца + 1 объем 0,5 М бромида натрия, нагревали 15 минут при перемешивании, добавляли 9 объемов 96% этанола, перемешивали, центрифугировали. К 500 мл надосадочной жидкости добавляли 500 мл 0,1 М водного раствора ортофосфорной кислоты, центрифугировали, переносили во флаконы. Окончательное разведение было 22-кратным. Объем образца для ВЭЖХ составил 100 мкл, детекцию проводили при 260 нм.

Результаты:

№ образца	Хранение при 37°C, 24 часа	Концентрация, мкг/мл
C088-160419-07-37-0	0	29,77
C088-160419-07-37-1	14	27,88
C088-160419-07-37-2	28	27,22
C088-160419-07-37-3	42	26,44
C088-160419-07-37-4	56	24,71
C088-160419-07-37-5	70	24,58
C088-160419-07-37-6	84	24,56
C088-160419-07-37-7	98	24,05
C088-160419-07-37-8	112	25,29
C088-160419-07-37-9	126	22,89

На основании вышеприведенных данных для композиции была прогнозирована следующая стабильность при длительном хранении:

	-k' d-1	Скорость деградации в течение 365 суток хранения, %				
№ композиции	37°C	37°C	25°C	8°C	4°C	2°C
C088-160419-07	-0,00169	45,1%	23,0%	7,7%	5,9%	5,2%

Вывод: стабильность композиции является приемлемой, особенно при хранении при 2-8°C. Результат может улучшиться после анализа данных при 25°C.

Также в наших экспериментах мы получили данные, демонстрирующие приемлемую стабильность SkQ1 в композициях, включающих поливиниловый спирт или Акваксил.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

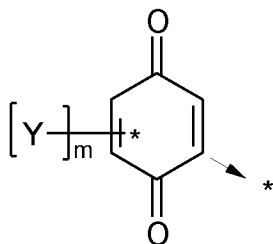
1. Композиция, содержащая

(i) митохондриально направленный антиоксидант общей формулы 1:



, где:

A представляет собой хиноновый антиоксидант, имеющий следующую структуру:



и/или его восстановленную (хинольную) форму, где:

m представляет собой целое число от 1 до 3;

Y представляет собой низший алкил или низший алкокси;

L представляет собой линкерную группу, включающую прямую или разветвленную углеводородную цепь, которая может быть при необходимости замещена одним или несколькими заместителями, и при необходимости содержит одну или несколько двойных или тройных связей; и

n представляет собой целое число от 1 до 40;

B представляет собой направляющую группу, включающую SkZ, где Sk представляет собой липофильный катион, а Z представляет собой фармакологически приемлемый анион.

(ii) и полимер, выбранный из полиакрилата (карбоксивинилового полимера), агарозы, агар-агара или гиалуроновой кислоты.

2. Композиция по п.1, где митохондриально направленный антиоксидант представляет собой SkQ1.

3. Композиция по п.2, содержащая следующие компоненты:

Изопентилдиол - 5%

Аквасил (ксилитилглюкозид и ангидроксилит и ксилит) - 3%

Пропиленгликоль - 3%

Полиакрилат натрия - 0,9%

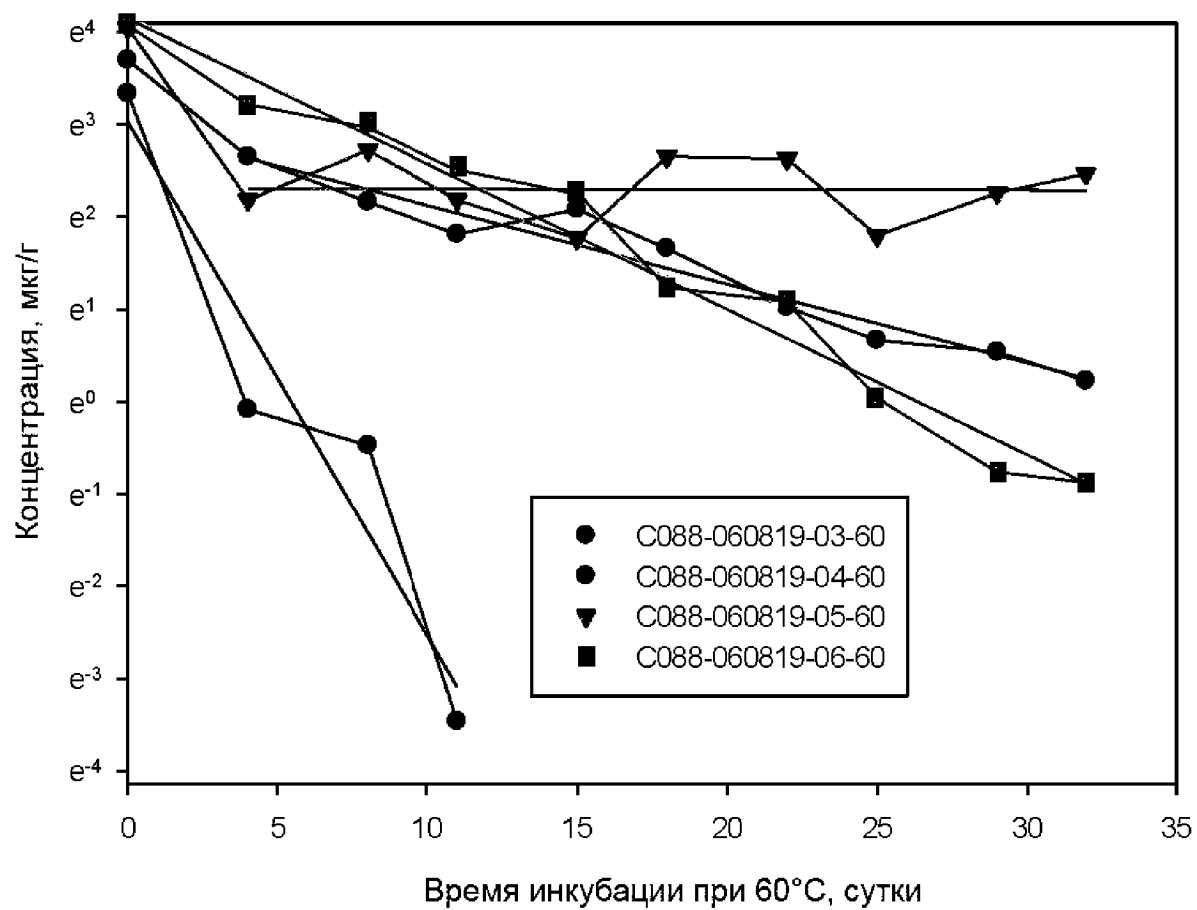
Этилгексилглицерин - 0,3%

Молочная кислота - 0,2%

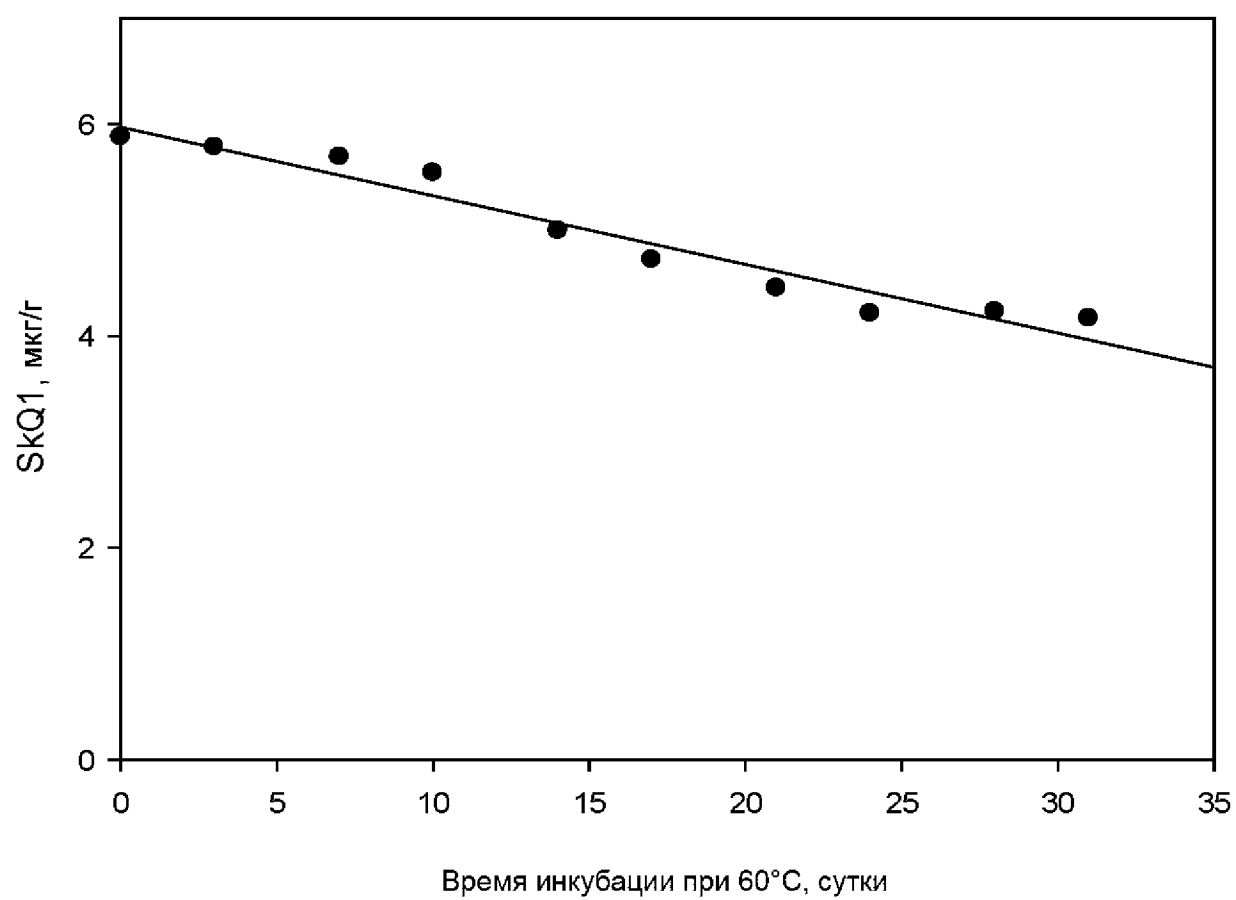
SkQ1 – 6 мкг/мл.

4. Способ стабилизации SkQ1 в фармацевтической или косметической композиции путем добавления в такую композицию молочной кислоты.

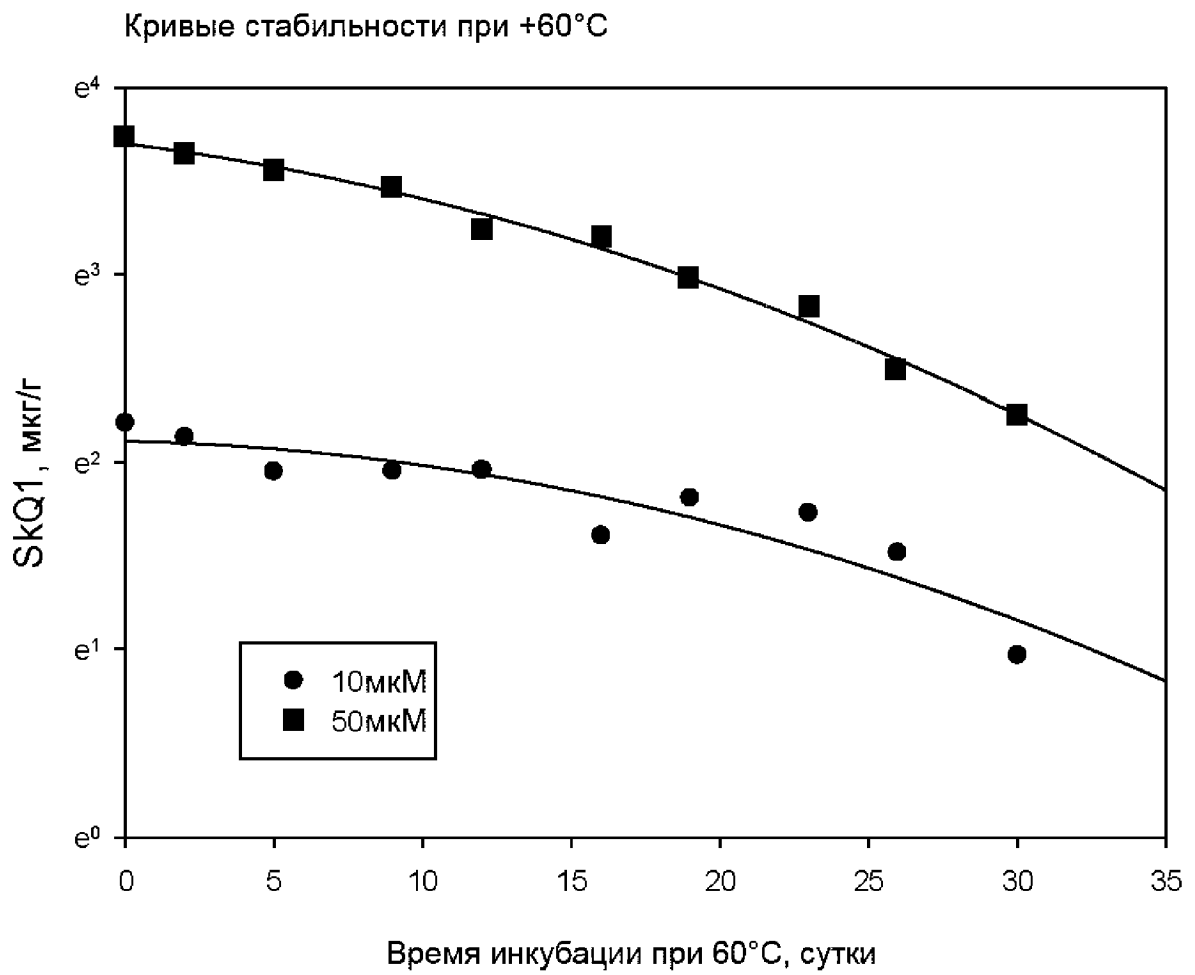
5. Стабилизированная фармацевтическая или косметическая композиция SkQ1, содержащая молочную кислоту.



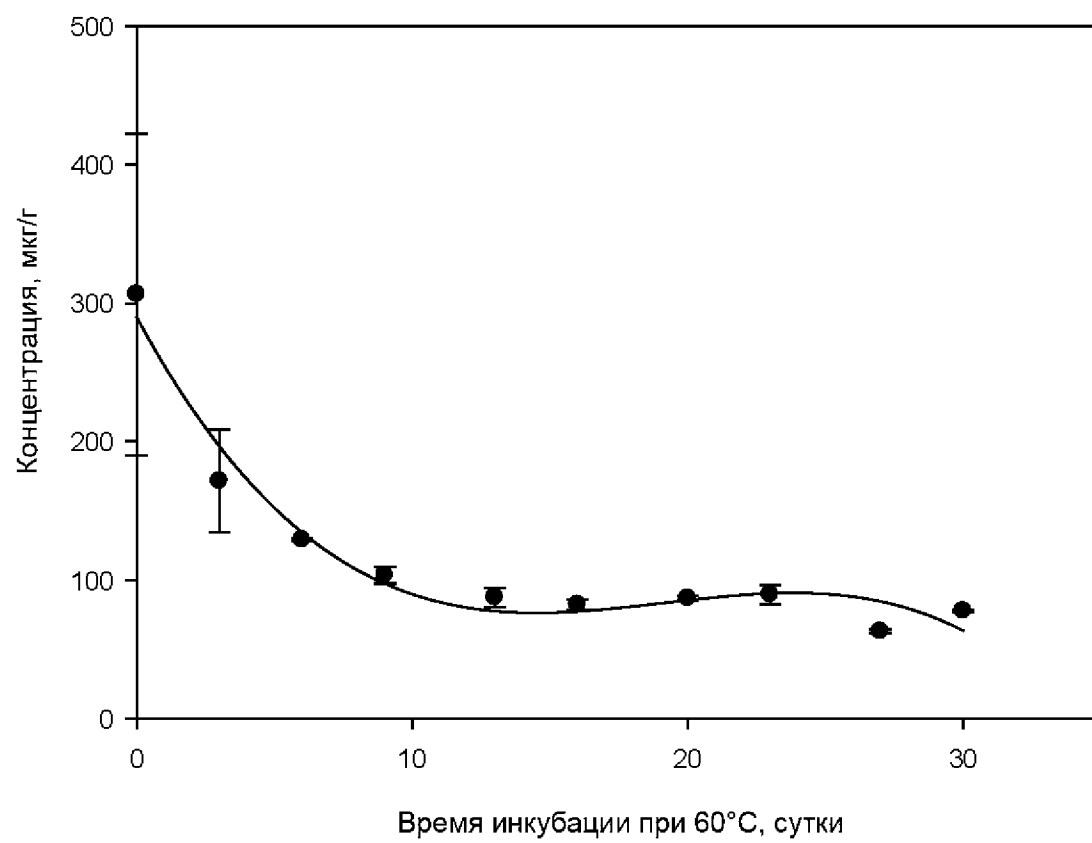
Фиг. 1



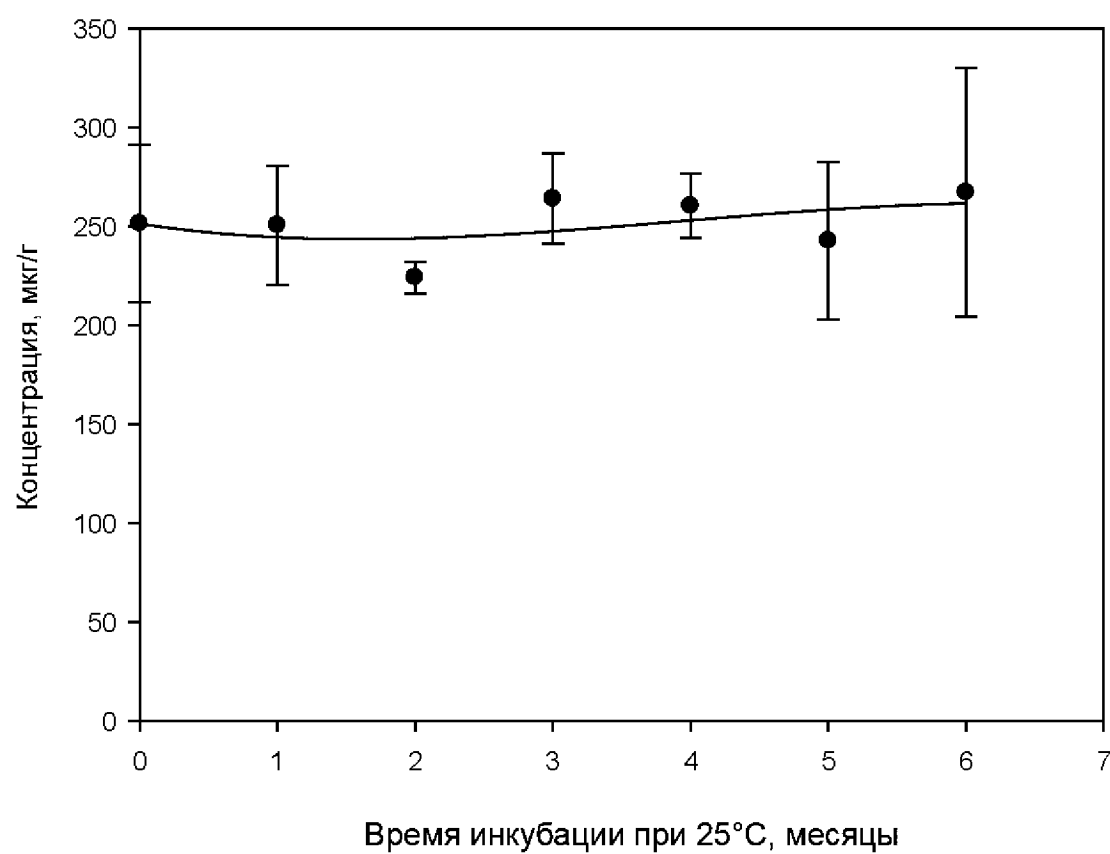
Фиг. 2



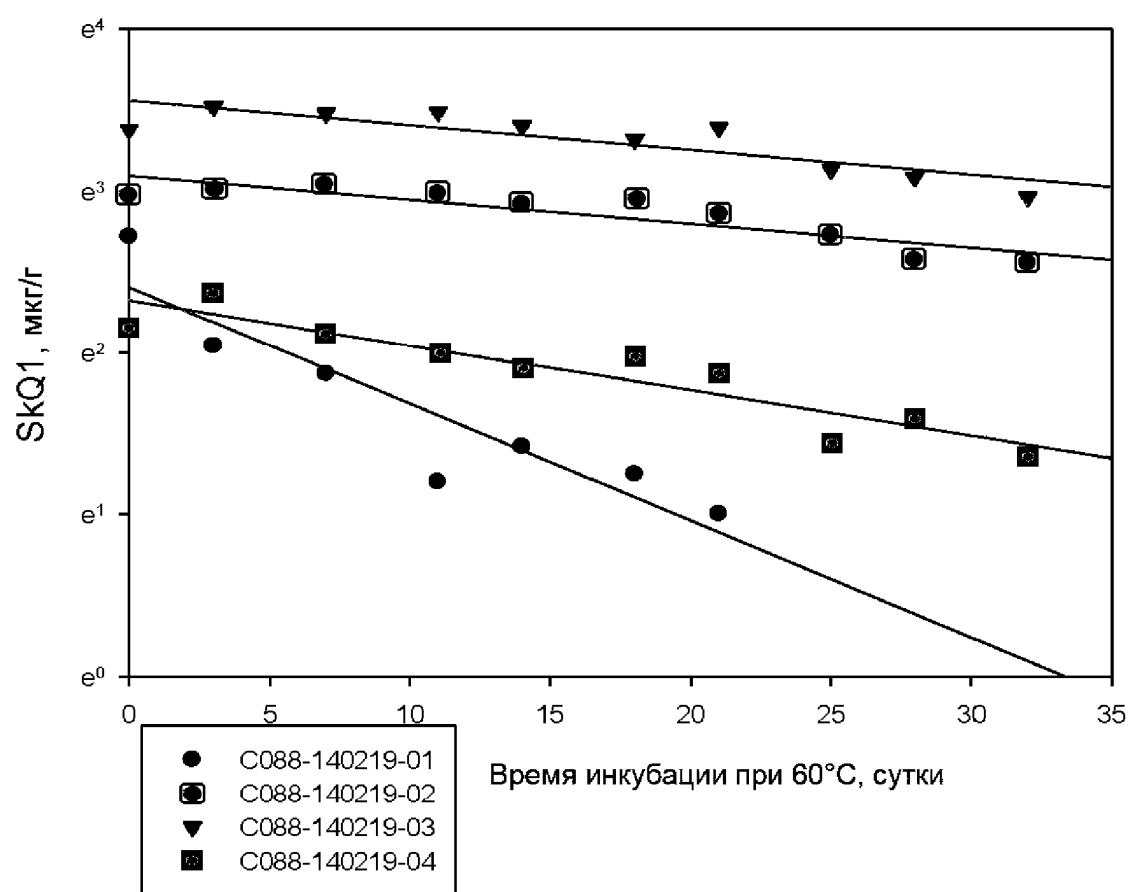
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6