



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119174** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 13089	(72) Винахідник(и):	Джанніні Джузеппе (ІТ), Сантаньєлло Мозе (ІТ)
(22) Дата подання заявки:	26.03.2015	(73) Власник(и):	АЛЬФАСІГМА С.П.А., Viale Sarca n. 223, Milano (MI), Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2019	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14001940.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/034124 A1 WO 2011/120530 A1 US 2010/247632 A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.06.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.03.2017, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2019, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2015/056530, 26.03.2015		

(54) ТВЕРДІ СКЛАДИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ОМЕГА-3 І РЕСВЕРАТРОЛ

(57) Реферат:

Дана заявка стосується винаходу твердої композиції, яка включає поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) або їхні алкілові ефіри, а також ресвератрол, адсорбовані на інертному субстраті, де вихід Омега-3 ПНЖК становить щонайменше 96 % через 6 місяців при температурі 25 °С. Композиція відповідно до даного винаходу може випускатися як харчова добавка або лікарський засіб для профілактики або лікування захворювань серцево-судинної системи, що розвиваються через порушення метаболізму ліпідів, а також підвищену агрегацію тромбоцитів; пошкодження вільними радикалами, що вибираються з групи, яка складається з атеросклерозу, раку, запальних захворювань суглобів, бронхіальної астми, цукрового діабету, сенільної деменції і дегенеративного захворювання очей; і/або вірусних захворювань.

UA 119174 C2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується твердих композицій, які включають поліненасичені жирні кислоти ряду омега-3 (n-3 PUFA) і ресвератрол або природний екстракт, який містить ресвератрол, адсорбовані на інертному субстраті, де композиція підтримується в стійкому стані протягом 6 місяців при кімнатній температурі.

Зокрема, даний винахід стосується твердих і стабільних композицій, згаданих вище, призначених для профілактики або лікування захворювань серцево-судинної системи, викликані порушеннями ліпідного метаболізму і підвищенням агрегації тромбоцитів, а також пошкоджень, викликаних вільними радикалами і/або вірусними захворюваннями.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ВІНАХОДУ

Захворювання серцево-судинної системи, пов'язані з порушенням метаболізму ліпідів, дуже часто зустрічаються в промислово розвинених країнах. Наприклад, в Італії, відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), опублікованих в квітні 2011 року, кількість смертей через захворювання серцево-судинної системи в Італії досягло показника, що дорівнює 18,65% від загальної смертності. Наші знання про взаємозв'язок між холестерином і розвитком ішемічної хвороби серця отримані з епідеміологічних досліджень, проведених за останні декілька років. Висновки, отримані в даних дослідженнях, демонструють, що розвиток важкого атеросклерозу коронарних артерій та ішемічної хвороби серця тісно пов'язані з концентраціями холестерину в сироватці крові (Breurer, H.W.M.; European Cardiology, 2005; 1-6).

Тромбоцити відіграють важливу, але часто недооцінену роль в розвитку захворювань серцево-судинної системи. Наприклад, нормальна відповідь тромбоцитів може бути змінена або завдяки підвищенню про-агрегатних стимулів, або завдяки ослабленню анти-агрегатних речовин, внаслідок чого розвиваються стани підвищеної активації/агрегації тромбоцитів, що мають місце в захворюваннях серцево-судинної системи як на хронічній (наприклад, стабільна стенокардія), так і на гострій основі (наприклад, гострий інфаркт міокарда). На додаток, гіперагрегаційність тромбоцитів також асоційована з факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця (наприклад, курінням, артеріальною гіпертензією і гіперхолестеринемією). Нарешті, сприятливість збільшеного діапазону методів антитромбоцитарної терапії для лікування згаданих вище захворювань, додатково акцентує увагу на провідній ролі, яку відіграють тромбоцити в патогенезі захворювань серцево-судинної системи. Нещодавно опубліковані документи надають узагальнений огляд нормальної фізіологічної ролі тромбоцитів в підтримці гомеостазу, в розвитку патофізіологічних процесів, що роблять внесок в дисфункцію тромбоцитів і розвиток захворювань серцево-судинної системи, а також асоційованої ролі і переваг методів антитромбоцитарної терапії (Kottke-Marchant K.: Cleveland Clinic Journal of Medicine; 2009 Apr; 76(1): 1-7).

Доказом є накопичення даних про те, що безліч дегенеративних захворювань, які уражають людство, мають в своїй основі руйнівні вільнорадикальні реакції. Дані захворювання включають атеросклероз, рак, запальні захворювання суглобів, бронхіальну астму, цукровий діабет, сенільну деменцію та дегенеративне захворювання очей. Процеси біологічного старіння також можуть мати в своїй основі вільнорадикальні процеси. Більшість пошкодження клітин вільними радикалами включає дію вільних радикалів кисню і, в більш загальному значенні, активованих форм кисню (AOS), які включають нерадикальні форми, такі як синглетний кисень і пероксид водню, а також вільні радикали. AOS можуть пошкоджувати генетичний матеріал, викликати перекисне окиснення ліпідів в клітинних мембранах, а також інактивувати мембранозв'язані ферменти. Антиоксидантна нутритивна підтримка в харчуванні необхідна для гарантування більшого здоров'я дорослої популяції (Aust. N.Z.J Ophthalmol. 1995 Feb; 23(1): 3-7).

Поліненасичені жирні кислоти ряду омега-3 (Омега-3 ПНЖК) продемонстрували позитивний вплив в аспекті профілактики серцево-судинних подій (Aarsetoey H. et al.; Cardiology Research and Practice, Volume 2012: 1-16), ймовірно, завдяки протизапальній, антитромботичній і антиаритмічній дії (Sethi S. et al.; Blood 2002;100:1340-6; Billman GE, et al.; Circulation 3 1999: 99:2452-7). Ліпідознижувальна дія була виявлена першою, тому спочатку дані лікарські засоби застосовували для лікування дисліпідемічних порушень, в той час, як протизапальну, антитромботичну, антиатеросклеротичну і антиаритмогенну дії були виявлені пізніше. Дослідження профілактики GISSI (Lancet 1999 354: 447-55) було першим дослідженням, що продемонструвало ефективність і переносимість Омега-3 ПНЖК у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда. Відповідно до літературних даних, в наші дні Омега-3 ПНЖК показані для первинної і повторної профілактики ішемічної хвороби серця і раптової серцевої смерті (BCC) (Mori TA, Beilin LJ. Long-chain omega-3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. Curr. Opin. Lipidol. 2001;12:11-7).

У номері журналу «Харчування і біологічно активні добавки до їжі» (Nutrition and Dietary Supplements, 2011 September 14;: 93-100) описується роль поліненасичених жирних кислот ряду омега-3 в профілактиці захворювань серцево-судинної системи.

Ресвератрол (транс-3,4',5-тригідроксистильбен) являє собою поліфенольну молекулу, що виявляється в шкірці темних сортів винограду. Він відомий завдяки своїй кардіозахисній дії, що забезпечується інгібуванням агрегації тромбоцитів (Szmitko PE, et al. Circulation January 2005, 111 (2) p10-11; Das DK, et al. "Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine". Mol. Interv., 2006, 6 (1): 36-47). Також він діє як антиоксидант і засіб, що захищає шкіру (Afaq, Farrukh et al. "Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging"; Experimental Dermatology, 2006, 15 (9): 678-84). Останнім часом ресвератрол ретельно вивчався в зв'язку з відомими перевагами червоного вина, одним з основних інгредієнтів якого він є (Life Sci., 71, 2145-52, 2002). Безліч досліджень продемонстрували антиканцерогенну активність ресвератролу, чиї механізми дії можуть поділятися на наступні: інгібування активації чинника транскрипції NF- κ B, здатного регулювати експресування різних генів, які беруть участь в запальних і канцерогенних процесах (Lancet, 341, 1103-1104, 1993; Science, 275, 218.220, 1997; Proc. Natl. Acad. Sc., 94, 14138-14143, 1997; Life Science, 61, 2103-2110, 1997; Brit. J. Pharm., 126, 673-680, 1999; J. Imm., 164, 6509-6519, 2000); інгібування різних білків, включаючи протеїнкіназу C (Biochemistry., 38, 13244-13251, 1999), рибонуклеотидредуктазу (FEBS Lett., 421, 277-279, 1998) і циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) в епітеліальних клітинах ссавців (Ann. N.Y. Acad. Sci, 889, 214-223, 1999; Carcinogenesis., 21, 959-963, 2000); активація каспази 2, 3, 6 і 9 (FASEB J., 1613-1615, 2000) і модуляція гену p53, який відомий як пухлинний супресор (Cancer Research, 59, 5892-5895, 1999; Clin. Biochem., 34, 415-420, 2001).

У журналі «Дослідження вільних радикалів» (Free Radic. Res., 33, 105-114, 2000) описується антиоксидантна активність ресвератролу і його здатність протистояти пошкоджувальній дії різних речовин і/або станів, які викликають внутрішньоклітинний оксидантний стрес.

У EP1567137B1 описується застосування ресвератролу для лікування інфекцій, викликаних вірусом грипу.

WO 2011161501 описує тверді композиції в формі порошків або гранул, де активний інгредієнт є нерозчинним або погано розчинним у воді і/або термолабільним і/або який має небажані органолептичні властивості. Описаний спосіб являє собою дисперсію в ліпідному матриксі, що містить тригліцериди, поліоксетиленовий ефір сорбіту і аскорбілпальмітат.

WO 2011120530 розкриває тверді пористі композиції інертного носія, які включають пористий діоксид кремнію (кремнієвий ангідрид) і засіб, що посилює вивільнення активної речовини, які можуть бути заповнені медичним жиром, в тому числі риб'ячим жиром. Прикладом складу композицій, які включають Омега-3 ПНЖК в комбінації з одним або більше активним інгредієнтом, описані в EP2517697. Зокрема, описані мікрокапсульні суспензії, які включають один або більше статинів в алкілових ефірах Омега-3 ПНЖК, в яких статини ізолювані від контакту з алкіловим ефіром Омега-3 ПНЖК за допомогою полімерної мембрани, яка може легко руйнуватися в середовищі шлунково-кишкового тракту.

Більшість способів, відомих в галузі техніки і корисних в приготуванні композицій, що містять ресвератрол і Омега-3 ПНЖК, включають процес мікроінкапсулювання або нанесення покриття, які є тривалими і дорого коштують. Дані дослідження сфокусовані на пошуку відповідного способу доставки ресвератролу у вигляді однократної дози в масляній фазі.

В галузі техніки тверді композиції, що включають Омега-3 ПНЖК і ресвератрол, і в яких Омега-3 ПНЖК є стійкими при кімнатній температурі аж до 6 місяців, невідомі.

Враховуючи перевагу складів, які містять Омега-3 ПНЖК в твердій формі, для приготування складів, які можуть комбінувати декілька біологічно активних добавок, які в більшості випадків являють собою екстракти або є нерозчинними в Омега-3 ПНЖК, стає дедалі очевиднішою необхідність пошуку способу приготування композицій, в яких Омега-3 ПНЖК захищені від руйнування, за допомогою простого, швидкого і економічно вигідного процесу.

ОПИС ВИНАХОДУ

Несподівано було виявлено, що при адсорбції Омега-3 ПНЖК на інертному субстраті додання відповідної кількості ресвератролу або природного екстракту, який містить ресвератрол, забезпечує стабільність складу щонайменше протягом 6 місяців при кімнатній температурі.

Таким чином, метою даного винаходу є тверда композиція, яка включає поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) і ресвератрол, адсорбована на інертному субстраті, вибраному з групи, що складається з дрібнодисперсних надлегких гранул алюмометасилікату магнію або кремнеземного носія, де вихід Омега-3 ПНЖК становить

щонайменше 96% через 6 місяців при температурі 25°C при 60% ВВ (відносній вологості); щонайменше 95% через 3 місяці при температурі 30°C при 60% ВВ і щонайменше 90% через 3 місяці при температурі 40°C при 70% ВВ.

У одному варіанті здійснення даного винаходу поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) вибирають з групи, яка складається з ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК), докозагексаєнової кислоти (ДГК) або їхніх алкілових ефірів і суміші вищезазначених речовин; де алкілові ефіри вибирають з групи, що складається з етилового, метилового і пропілового ефіру.

У додаткових варіантах здійснення даного винаходу поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) являють собою суміш жирних кислот з вмістом ЕПК і ДГК між 75% і 95% за вагою, переважно щонайменше 85% за вагою від загальної ваги жирних кислот, і де загальний вміст Омега-3 ПНЖК становить щонайменше 90% за вагою від загальної ваги жирних кислот; і де співвідношення між ейкозапентаєновою кислотою і докозагексаєновою кислотою становить між 0,5 і 2.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) являють собою суміш етилового ефіру ЕПК і ДГК в співвідношенні між 0,9 і 1,5, і вміст етилового ефіру ЕПК знаходиться між 40 і 51%, а вміст етилового ефіру ДГК знаходиться між 34 і 45% за вагою від загальної ваги жирних кислот.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інертний субстрат вибирають з Neusilin® US2 і SYLOID® XDP.

Додатковою метою даного винаходу є тверда композиція, яка включає поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) і ресвератрол, адсорбовані на інертному субстраті, який вибирається з групи, що складається з дрібнодисперсних надлегких гранул магній алюмометасилікату або кремнеземного носія, де вихід Омега-3 ПНЖК становить щонайменше 96% через 6 місяців при температурі 25°C; щонайменше 95% через 3 місяці при температурі 30°C і щонайменше 90% через 3 місяці при температурі 40°C, в формі харчової добавки, біологічно активної добавки або лікарського засобу для перорального введення.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу в композиції вищезазначені поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) знаходяться в кількості між 0,5 і 1,0 г, переважно між 0,8 і 0,9 г, більш переважно в кількості 0,9 г.

Додатковою метою даного винаходу є вищезазначена композиція, в якій співвідношення між поліненасиченими жирними кислотами групи Омега-3 (Омега-3 ПНЖК) і ресвератролом становить між 0,01 і 0,1, переважно 0,02.

Відповідно до додаткового варіанту здійснення даного винаходу вищезазначена композиція може додатково включати щонайменше один або більше вітамінів, мінералів, коензимів, антиоксидантів і/або рослинних екстрактів.

Відповідно до додаткового варіанту здійснення даного винаходу вищезазначена композиція може додатково включати щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

Додатковою метою даного винаходу є вищезазначена композиція, яка відрізняється тим, що вона є інкапсульованою в м'які желатинові капсули і опційно має ентеросолюбильне покриття, для перорального введення.

Додатковою метою даного винаходу є вищезазначені композиції, що застосовуються для профілактики або лікування захворювань серцево-судинної системи, що розвиваються через порушення метаболізму ліпідів і/або підвищену агрегацію тромбоцитів; пошкодження вільними радикалами, які вибираються з групи, що складається з атеросклерозу, раку, запальних захворювань суглобів, бронхіальної астми, цукрового діабету, сенільної деменції і дегенеративних захворювань очей; і/або вірусних захворювань.

Фармацевтична композиція, придатна для застосування відповідно до даного винаходу загалом включає щонайменше один відповідний фармацевтично прийнятний носій і/або один розріджувач і/або один сурфактант і/або один загущувач і/або одну зв'язувальну речовину і/або один пом'якшувальний компонент і/або один ароматизатор і/або один барвник і/або один стабілізатор, який може легко вибрати фахівець в даній галузі техніки.

Композиції винаходу спільно з традиційно застосовуваними ад'ювантом, носієм, розріджувачем або ексципієнтом, можна помістити у форму твердих фармацевтичних композицій та їхню одиничну лікарську форму. Такі фармацевтичні композиції можуть застосовуватися у вигляді твердих форм, таких як таблетки або заповнені капсули, завжди для перорального введення. Композиції для перорального введення також можуть знаходитися в формі нерозфасованих суспензій або порошків. Частіше, проте, композиція представлена в одиничній лікарській формі для полегшення точного дозування.

Термін «одиничні лікарські форми» стосується фізично дискретних компонентів, придатних як одиничні дози для пацієнтів та інших ссавців, де кожна одиниця містить визначену кількість

активної речовини, розраховану для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту, в зв'язку з відповідним фармацевтичним ексципієнтом.

Додаткові матеріали, а також технології виробництва тощо викладені в 5 Частині Підручника з фармацевтики Ремінгтона (Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Merck Publishing Company, Easton, Pennsylvania), які включені в дану заявку за допомогою посилання.

Відповідно до даного винаходу композиції також можуть випускатися як харчові добавки або біологічно активні добавки, які складають додаткову мету винаходу.

Композиції відповідно до даного винаходу включають активні інгредієнти, які відомі в галузі техніки, і вже застосовуються в клінічній практиці. Таким чином, їхнє виробництво є дуже простим в зв'язку з тим, що вони являють собою продукти, які вже певний час знаходяться на ринку і в категорії, придатній для застосування людьми або тваринами.

Ресвератрол (транс-3,5,4'-тригідрокситрансстильбен) являє собою стильбеноїд, тип природного фенолу, і фітоалексин, які виробляються природним шляхом деякими рослинами під дією патогенів, таких як бактерії і гриби.)

Термін «поліненасичені жирні кислоти групи Омега-3» (тут скорочені як «Омега-3 ПНЖК») стосується сімейства довголанцюжкових поліненасичених жирних кислот, в цілому, C16-C24, зокрема, тих, які мають ланцюг C20-C22. Їхньою спільною рисою є наявність подвійного зв'язку між атомами вуглеводу в омега-3 позиції, тобто, після третього атома вуглецю, рахуючи від метилового кінця ланцюги жирної кислоти. Приклади найпоширеніших поліненасичених жирних кислот групи омега-3, що виявляються в природі, перелічені в Таблиці нижче разом з їхніми присвоєними їм назвами.

Загальноприйнята назва	Ліпідна формула	Хімічна назва
Гексадекатрієнова кислота	16:3 (n-3)	цис, цис, цис-7,10,13-гексадекатрієнова кислота
α -Ліноленова кислота (ALA)	18:3 (n-3)	цис, цис, цис-9,12,15-октадекатрієнова кислота
Стіридова кислота (СТД, STD)	18:4 (n-3)	цис, цис, цис, цис-6,9,12,15-октадекатетраєнова кислота
Ейкозатрієнова кислота (ЕТЕ, ЕТЕ)	20:3 (n-3)	цис, цис, цис-11,14,17-ейкозатрієнова кислота
Ейкозатетраєнова кислота (ЕТК, ЕТА)	20:4 (n-3)	цис, цис, цис-8,11,14,17-ейкозатетраєнова кислота
Ейкозапентаєнова кислота (ЕПК, ЕРА)	20:5 (n-3)	цис, цис, цис, цис, цис-5,8,11,14,17-ейкозапентаєнова кислота
Докозапентаєнова кислота (ДПК, ДРА), Клуранодона кислота	22: (n-3)	цис, цис, цис, цис, цис-7,10,13,16,19-докозапентаєнова кислота
Докозагексаєнова кислота (ДГК, ДНА)	22:6 (n-3)	цис, цис, цис, цис, цис, цис-4,7,10,13,16,19-докозагексаєнова кислота
Тетракозапентаєнова кислота	24:5 (n-3)	цис, цис, цис, цис, цис-9,12,15,18,21-докозагексаєнова кислота

Найбільш переважними є цис, цис, цис, цис, цис-5,8,11,14,17-ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) і цис, цис, цис, цис, цис, цис-4,7,10,13,16,19-докозагексаєнова кислота (ДГК).

Переважно Омега-3 ПНЖК відповідно до винаходу являють собою суміш жирних кислот, які мають високий вміст ЕПК і ДГК, наприклад, які мають вміст ЕПК і ДГК вищий 25% за вагою, переважно приблизно від 30% до приблизно 100% за вагою, зокрема приблизно між 75% і 95%, і більш переважно щонайменше 85% за вагою на основі загальної ваги жирних кислот. Переважно загальний вміст Омега-3 ПНЖК відповідно до винаходу являє собою суміш жирних кислот, що мають щонайменше 90% за вагою Омега-3 ПНЖК на основі загальної ваги жирних кислот.

Терміни «ПНЖК» і «Омега-3 ПНЖК», як застосовують в даній заявці, призначені для включення відповідних C1-C3 алкілових ефірів, переважно їхніх етилових ефірів і/або їхніх солей з фармацевтично прийнятними основами, такими як гідроксид натрію, лізин, аргінін, або аміноспиртами, такими як холін. Композиції винаходу вводяться перорально, зокрема в формі м'яких желатинових капсул. Однократна доза в цілому включає 100-1000 мг поліненасичених жирних кислот групи Омега-3, переважно 500-1000 мг або 300-500 мг, при цьому загальна доза зазвичай становить приблизно 0,1-3,0 г на добу, переважно 0,3-2,0 г на добу, найбільш переважно 1,0 г на добу.

Конкретні лікарські засоби, що містять Омега-3 ПНЖК, які відповідають переліченим вище описам, як активний інгредієнт і які можна застосовувати відповідно до даного винаходу, вже знаходяться на ринку.

Дану кількість продукту можна вводити в формі декількох добових розділених доз або, переважно, у вигляді однократної дози з метою досягнення бажаної концентрації в крові. Зазвичай, клініцист може варіювати кількість продукту (або суміші з іншим терапевтичним засобом) для введення відповідно до захворювань пацієнта, його віку і ваги.

Інші типи складу для перорального введення також є відповідними для цілей даного винаходу; наприклад, тверді капсули або таблетки, в яких поліненасичені жирні кислоти адсорбовані на твердій підкладці.

Дані композиції, проілюстровані в Європейській Фармакопеї 2000 (EuPh. 2000), які містять кількість, що перевищує 90% за вагою поліненасичених жирних кислот групи Омега-3 (Омега-3 ПНЖК), етилового ефіру поліненасичених жирних кислот, в якій кількість, що перевищує або дорівнює 80% за вагою, представлена сумішшю етилових ефірів ЕПК і ДГК, також є прийнятними для цілей даного винаходу.

Найбільш переважним співвідношенням між ЕПК і ДГК є приблизно 0,6-1,1/1,3-1,8; зокрема між 0,9 і 1,5.

Переважно вміст ЕПК (у вигляді етилового ефіру) становить між 40 і 51% за вагою, а вміст ДГК (у вигляді етилового ефіру) становить між 34 і 45% за вагою від загальної ваги жирних кислот.

Neusilin® U.S.-2 (хімічна формула $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1.7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, Номер CAS 12511-31-08) являє собою дрібнодисперсні надлегкі гранули алюмометасилікату магнію і затверджений як багатофункціональний ексципієнт, який покращує якість фармацевтичних препаратів. Завдяки своїй великій площі поверхні і пористій структурі він адсорбує велику кількість масел або води і може бути механічно спресований у високоякісні таблетки.

SYLOID® XDP кремнеземний носій являє собою мезопористий матеріал, створений для трансформації рідин в тверді речовини, які вільно течуть, зокрема мастильні активні речовини і ліпідні системи. Баланс між абсорбційною місткістю, густиною і вивільненням може підвищувати навантаження API (активний фармацевтичний інгредієнт) і десорбцію в складах з рідкою і твердою фазами, а також спрощувати трансформацію систем доставки лікарського засобу і API на основі ліпідів в порошки для твердих лікарських форм, які вільно течуть.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу композиції мають одиничну форму, в якій активні інгредієнти представлені у вигляді одиничної лікарської форми, зокрема адсорбованої на інертній підкладці. Композиції відповідно до даного винаходу опційно містять поряд з активним інгредієнтом щонайменше один фармацевтичний прийнятний носій або ексципієнт.

Для демонстрування його суттєвих переваг і несподіваних ефектів даний винахід здійснюється відповідно до наступних прикладів, без обмеження ними.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

ПРИКЛАДИ

Матеріали і методи:

Для мети даного винаходу застосовували наступні матеріали:

Поліненасичені жирні кислоти групи Омега-3 (Омега-3 ПНЖК) і суміші етилового ефіру поліненасичених жирних кислот групи Омега-3 (Омега-3 ПНЖК) з вмістом ЕПК і ДГК, які перевищують 85%, при співвідношенні ЕПК/ДГК між 0,9 і 1,5, що являють собою продукт, наданий компанією Pronova, Норвегія;

Ресвератрол, наданий компанією Royalmount Pharma, Монреаль, Канада;

Магній алюмометасилікат, також відомий під торговою назвою Neusilin®, наданий компанією Fuji Chemical Industry Co., Ltd, Японія;

α -токоферол, наданий компанією Sigma-Aldrich s.r.l., Мілан, Італія;

Syloid XDP, наданий компанією Grace Performance Chemicals, Вормс, Німеччина;

Коензим Q10, наданий компанією Sigma-Aldrich s.r.l., Мілан, Італія;

Аскорбілпальмітат, наданий компанією Sigma-Aldrich s.r.l., Мілан, Італія;

Ліпоева кислота, надана компанією Sigma-Aldrich s.r.l., Мілан, Італія;

Аскорбінова кислота, надана компанією Sigma-Aldrich s.r.l., Мілан, Італія;

Гідрокситирозол, наданий компанією Probeltebio Murcia, Іспанія;

Епігалокатехін, наданий компанією Sigma-Aldrich s.r.l., Мілан, Італія.

Аналіз стійкості:

Склади були розділені на три групи і залишені, відповідно, на 3 і 6 місяців при температурі 25°C при 60% ВВ (відносній вологості), на 3 і 6 місяців при температурі 30°C і 60% ВВ або на 3 і 6 місяців при температурі 40°C і 70% ВВ.)

ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) являє собою аналіз, що проводиться з метою оцінки стійкості складів. Він проводиться за допомогою хроматографічної колонки Column Symmetry C-18 4,6×150mm, розчину CH₃CN/CH₃OH/H₂O 45/45/10 як елюенту, потоку 1 мл/хв. і детектора мас-спектрометрії. Визначений відсотковий вміст ЕПК і ДГК виражався в % за вагою.

Також були проведені інші тестування на стійкість:

Аналізи стійкості після аутооксидзації, індукованої випромінюванням і впливом високої температури, був проведений відповідно до наступної процедури:

- Аутооксидация, індукована випромінюванням: склад в кількості 100 мг диспергують на чашку Петрі діаметром 5 см, яку поміщають на відстані 12 см від джерела світла і залишають під його впливом на 24 години. Джерело світла являє собою лампу потужністю 13 Вт зі спектром випускнення 300-640 нм і піками: 440, 490, 540, 590 і 610 нм. Тест проводять при температурі 22°C і 60% ВВ.

- Аутооксидация, індукована високою температурою: склад в кількості 100 мг поміщають в янтарний контейнер і далі його поміщають в піч при температурі 60°C на 1 місяць.

Склад 1

- Омега-3 ПНЖК: 5,0 г

- Neusilin U.S.-2: 5,0 г

Омега-3 ПНЖК додають до Neusilin U.S.-2 невеликими порціями, вручну перемішуючи до отримання гомогенного твердого тіла. Тестування на стійкість проводяться при температурі 25°C при 60% ВВ, при температурі 30°C при 60% ВВ і при температурі 40°C при 70% ВВ, як описано вище, протягом 1, 3 і 6 місяців.

Отримані результати резюмовані в Таблиці 1

Таблиця 1

Температура (°C)	1 місяць		3 місяці		6 місяців	
	Вихід ЕПК (%)	Вихід ДГК (%)	Вихід ЕПК (%)	Вихід ДГК (%)	Вихід ЕПК (%)	Вихід ДГК (%)
25	98	97	33	28	0	0
30	85	86	21	16	0	0
40	69	67	0	0	0	0

Інші склади були виготовлені шляхом додання природного антиоксиданту до складу 1 з метою оцінки інгібування деградації омега-3.

Результати тестувань на стійкість, проведених після аутооксидзації, індукованої випромінюванням, резюмовані в Таблиці 2.

Таблиця 2

Антиоксидант	Температура (°C)	Час (годин)	% за вагою антиоксиданту	Вихід ЕПК (%)	Вихід ДГК (%)
Не застосовувався	22	24	0	<5	<5
Ресвератрол	22	24	1,14	57	55
α-токоферол	22	24	2,15	51	47
Коензим Q10	22	24	4,32	55	53
Аскорбілпальмітат	22	24	2,07	15	13
Епігалокатехін	22	24	2,30	<5	<5
Гідрокситирозол	22	24	0,77	<5	<5
Олеоропеїн	22	24	2,70	<5	<5
Аскорбінова кислота	22	24	0,88	<5	<5
Ліпоєва кислота	22	24	1.00	<5	<5

Результати тестувань на стійкість, проведених після аутооксидзації протягом одного місяця, індукованого впливом високої температури, резюмовані в Таблиці 3.

Таблиця 3

Антиоксидант	Температура (°C)	% за вагою антиоксиданту	Вихід ЕПК (%)	Вихід ДГК (%)
Не застосовувався	60	-	52	45
Ресвератрол	60	1,14	68	64
Коензим Q10	60	4,32	64	65
Аскорбілпальмітат	60	2,07	58	56
α -токоферол	60	2,15	57	55
Аскорбінова кислота	60	0,88	56	54
Ліпоєва кислота	60	1,00	52	50
Гідрокситирозол	60	0,77	40	36
Олеоропеїн	60	2,70	38	35
Епігалокатехін	60	2,30	35	30

Після проведення даних попередніх тестувань стійкості за допомогою коензиму Q10, α -токоферолу і ресвератролу як антиоксидантів були виготовлені інші склади.

5 Склад 2

- Омега-3 ПНЖК: 4,9 г
- α -токоферол: 0,1 г
- Neusilin U.S.-2: 5,0 г

10 α -токоферол додають до Омега-3 ПНЖК і розчин залишають в умовах механічного перемішування при 600 об./хв. на 3 години при температурі 20°C і 60% ВВ; був отриманий чистий розчин. Розчин далі додають до Neusilin U.S.-2 невеликими порціями при ручному перемішуванні до отримання гомогенного твердого тіла.

Тестування стійкості через 3 місяці проводять при 25°C, 30°C і 40°C, як описано вище.

Отримані результати резюмовані в Таблиці 4.

15 Склад 3

- Омега-3 ПНЖК: 4,9 г
- Коензим Q10: 0,1 г
- Neusilin U.S.-2: 5,0 г

20 Коензим Q10 додають до Омега-3 ПНЖК і розчин залишають в умовах механічного перемішування при 600 об./хв. на 1 годину при температурі 22°C і 60% ВВ; отримують чистий розчин. Розчин далі додають до Neusilin U.S.-2 невеликими порціями при ручному перемішуванні до отримання гомогенного твердого тіла.

Тестування стійкості через 3 місяці проводять при 25°C, 30°C і 40°C, як описано вище.

Отримані результати резюмовані в Таблиці 4.

25 Склад 4

- Омега-3 ПНЖК: 4,9 г
- Ресвератрол: 0,1 г
- Neusilin U.S.-2: 5,0 г

30 Омега-3 ПНЖК додають до Neusilin U.S.-2 невеликими порціями при ручному перемішуванні до отримання гомогенного твердого тіла.

Тестування стійкості через 3 місяці проводять при 25°C, 30°C і 40°C, як описано вище.

Отримані результати резюмовані в Таблиці 4.

Таблиця 4

Склад	Антиоксидант	Температура (°C)	Вихід ЕПК (%)	Вихід ДГК (%)
2	α -токоферол	25	92	89
		30	80	77
		40	47	42
3	Коензим Q10	25	0	0
		30	0	0
		40	0	0
4	Ресвератрол	25	96	96
		30	96	95
		40	90	89

З метою оцінки взаємозв'язку між кількістю ресвератролу і антиоксидантною ефективністю був виготовлений інший склад.

Склад 5

- 5 - Омега-3 ПНЖК: 4,9 г
- Ресвератрол: 0,12 г
- Neusilin U.S.-2: 5 г

Омега-3 ПНЖК додають до Neusilin U.S.-2 невеликими порціями при ручному перемішуванні до отримання гомогенного твердого тіла.

- 10 Далі додають ресвератрол і склад знову перемішують для отримання гомогенного твердого тіла. Тестування стійкості через 3 і 6 місяців проводять при 25°C, як описано вище.

Отримані результати резюмовані в Таблиці 5.

Таблиця 5

Час (місяці)	Температура (°C)	Вихід ЕПК (%)	Вихід ДГК (%)
3	25	99	95
6	25	98	94

- 15 Також тестують іншу інертну тверду підкладку.

Склад 6

- Омега-3 ПНЖК: 1,0 г
- Syloid XDP: 1,0 г

- 20 Омега-3 ПНЖК додають до Syloid XDP невеликими порціями, перемішуючи їх для отримання гомогенного твердого тіла. Результати тестування стійкості, проведеного після аутооксидзації, індукованої випромінюванням або впливом високої температури, представлені в Таблиці 6.

Навіть в цьому випадку виготовляють склад, що містить ресвератрол, для оцінки його стабілізуючої дії.

- 25 Склад 7

- Омега-3 ПНЖК: 0,5 г
- Ресвератрол: 0,01 г
- Syloid XDP: 0,5 г

- 30 Омега-3 ПНЖК додають до Syloid XDP невеликими порціями, перемішуючи їх для отримання гомогенного твердого тіла. Далі до складу додають ресвератрол і знову перемішують для отримання гомогенного твердого тіла.

Результати тестувань стійкості, проведені після аутооксидзації, індукованої випромінюванням або впливом високої температури, резюмовані в Таблиці 6.

Таблиця 6

Склад	Антиоксидант	Температура (°C)	Час	Вихід ЕПК (%)	Вихід ДГК (%)
6	Відсутній	22	24 години	<5	<5
		60	1 місяць	67	62
7	Ресвератрол	22	24 години	2 77	3 75
		60	1 місяць	4 74	5 70

- 35 Обговорення результатів:

Дані, отримані в даному винаході, демонструють, що ресвератрол являє собою природний антиоксидант, який демонструє кращу стабілізуючу дію на деградацію омега-3 в твердих складах. Насправді, в той час як результати, показані в Таблиці 1, говорять про те, що вже через 3 місяці ЕПК і ДГК значною мірою деградували, початкові тести демонструють, що ресвератрол, коензим Q10, α -токоферол і аскорбілпальмітат здатні покращити стійкість.

- 40 Проте, як демонструють дані з Таблиці 4, на подив, ресвератрол являє собою єдиний природний антиоксидант, здатний підтримувати стійкість твердих складів, які містять омега-3, протягом тривалого періоду часу; насправді, середній вихід омега-3 в складах, що містять 1% ресвератролу, становить 90% після 3 місяців при температурі 40°C, в той час як для складів, що містять 1% α -токоферол, вихід становить тільки 45%: антиоксидантна потужність ресвератролу

може вважатися вдвічі вищою з урахуванням такої у α -токоферолу, і дана різниця є статистично значущою.

Додаткову перевагу надає пряма пропорціональність між антиоксидантною ефективністю і кількістю ресвератролу, що застосовується: з даних Таблиці 5 можна зазначити, що при збільшенні кількості ресвератролу від 1% до 1,2% вихід омега-3 ПНЖК підтримується на рівні 96% також і через 6 місяців.

Більш того, процес виготовлення даних композицій є простим і зокрема придатним для застосування в промисловості.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда композиція, яка включає поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) і ресвератрол, адсорбовані на інертному субстраті, який вибирається з групи, що складається з: дрібнодисперсних надлегких гранул алюмометасилікату магнію і кремнеземного носія, де вихід Омега-3 ПНЖК через 6 місяців при температурі 25 °C становить щонайменше 96 % за вагою.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вихід Омега-3 ПНЖК через 3 місяці при температурі 30 °C становить щонайменше 95 % за вагою.
3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вихід Омега-3 ПНЖК через 3 місяці при температурі 40 °C становить щонайменше 90 % за вагою.
4. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) вибирають з групи, яка складається з ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК), докозагексаєнової кислоти (ДГК) і суміші перелічених вище речовин.
5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що співвідношення між ейкозапентаєновою кислотою і докозагексаєновою кислотою становить від 0,5 до 2.
6. Композиція за п. 1, в якій поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) знаходяться в кількості від 0,5 до 1,0 г, переважно від 0,8 до 0,9 г, більш переважно 0,9 г.
7. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) являють собою суміш жирних кислот, що мають вміст ЕПК і ДГК від 75 до 95 % за вагою, переважно щонайменше 85 % від загальної ваги жирних кислот, і де загальний вміст Омега-3 ПНЖК становить щонайменше 90 % за вагою від загальної ваги жирних кислот.
8. Композиція за п. 1, де поліненасичені жирні кислоти групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) являють собою суміш етилового ефіру ЕПК і ДГК в співвідношенні від 0,9 до 1,5, і де вміст етилового ефіру ЕПК знаходиться від 40 до 51 % за вагою, а вміст етилового ефіру ДГК знаходиться від 34 до 45 % за вагою від загальної ваги жирних кислот.
9. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що алкіловий ефір поліненасичених жирних кислот групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) вибирають з групи, яка складається з етилового, метилового, пропілового ефіру і сумішей перелічених вище речовин.
10. Композиція за п. 1, де співвідношення між поліненасиченою жирною кислотою групи омега-3 (Омега-3 ПНЖК) і ресвератролом знаходиться від 0,01 до 0,1, переважно становить 0,02.
11. Композиція за п. 1, в якій інертний субстрат являє собою Neusilin® U.S.-2.
12. Композиція за пп. 1-11, у формі харчової добавки або лікарського засобу для перорального введення.
13. Композиція за пп. 1-12, яка додатково включає один або більше вітамінів, мінералів, коензимів, антиоксидантів і/або рослинних екстрактів і/або щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.
14. Композиція за пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що вона інкапсульована в м'яку желатинову капсулу, яка необов'язково має ентросолюбільне покриття, для перорального введення.
15. Композиція за пп. 1-14 для застосування з метою профілактики або лікування захворювань серцево-судинної системи, викликаних порушеннями ліпідного метаболізму і підвищенням агрегації тромбоцитів; пошкоджень, викликаних вільними радикалами, що вибираються з групи, яка складається з атеросклерозу, раку, запальних захворювань суглобів, астми, цукрового діабету, сенільної деменції і дегенеративного захворювання очей; і/або вірусних захворювань.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601