

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201591653 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2017.05.31

(22) Дата подачи заявки  
2014.03.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/505* (2006.01)  
*A61K 31/133* (2006.01)  
*A61K 31/445* (2006.01)  
*A61F 9/00* (2006.01)

---

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНЫХ РАССТРОЙСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
ДИПИРИДАМОЛА

---

(31) 225179

(32) 2013.03.12

(33) IL

(86) PCT/IB2014/059645

(87) WO 2014/141079 2014.09.18

(71) Заявитель:  
РЕМЕДЕЙЕ ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Рогосницки Моше (IL)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены композиции для применения при лечении глазных расстройств, содержащие эффективное количество дипиридамола, вводимого местно. Предпочтительно дипиридамола для местного введения приготовлен в виде раствора. Предпочтительно дипиридамола для местного введения представляет собой по меньшей мере один агент, выбранный из группы, состоящей из дипиридамола и его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно эффективное количество соответствует концентрации, составляющей по меньшей мере примерно  $10^{-5}$  моль/л. Предпочтительно указанное эффективное количество рассчитано на введение лекарственного средства по меньшей мере один раз в два дня.

A1

201591653

201591653

A1

# КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНЫХ РАССТРОЙСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИПИРИДАМОЛА

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к композициям для применения для лечения  
5 глазных расстройств с использованием дипиридамола.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Как известно из уровня техники, состояние, называемое «сухостью глаз»,  
представляет собой расстройство нарушения слезной пленки вследствие дефицита слез  
или их чрезмерного испарения, которое приводит к повреждению поверхности глаз между  
10 веками и связано с симптомами дискомфорта глаз. В настоящее время сухость глаз  
включает два основных типа: (i) сухость глаз, вызванную дефицитом образования слезы  
(ADDE), и (ii) сухость глаз, вызванную испарением слез (EDE). ADDE относится в  
основном к нарушению секреции слез вследствие дисфункции лакримальной системы.  
ADDE включает два основных подтипа: (i) синдром Шегрена (SSDE) и (ii)  
15 нешегреневский синдром сухого глаза (например, в случае «реакции трансплантат против  
хозяина» (GvHD) или сахарного диабета). Синдром сухого глаза подтипа EDE может  
быть: (i) эндогенным, обусловленным заболеваниями, затрагивающими структуры или  
движение век, или (ii) экзогенным, при котором заболевание поверхности глаз возникает  
вследствие каких-то внешних воздействий, например, под действием консервантов в  
20 составе лекарственных средств для местного применения, из-за ношения контактных  
линз, возникновения птеригиума или дефицита витамина А.

[0003] Термин «язва роговицы» обычно относится к состоянию, при котором происходит  
лизис эпителия роговицы, стромы, или обеих этих структур, и их удаление путем  
активации и гиперсекреции коллагенолитического фермента. Известно, что в язвенный  
25 процесс вовлечены коллагенолитический фермент, вызывающий язву роговицы,  
бактериальная коллагеназа и металлопротеазы матрикса (MMPs).

[0004] Изменения во внеклеточной среде, вызванные деградацией коллагена стромы,  
способствуют развитию язв. Такие состояния создают порочный круг активации  
стромальных клеток роговицы и разрушения стромы роговицы. При уничтожении  
30 бактерий антибиотиками подавляется синтез бактериальных коллагеназ и, соответственно,  
подавляется непосредственная деградация стромы роговицы под действием бактерий.

Однако, поскольку большинство антибиотиков не способно подавлять активацию стромальных клеток роговицы, вызванную биологическими сигналами, переданными бактериями к стромальным клеткам роговицы, время от времени клинически наблюдается прогрессирующее язвы.

5 [0005] С указанными расстройствами связаны заболевания роговицы и конъюнктивы, включая повторную эрозию роговицы и длительный дефицит эпителия роговицы. Репаративный процесс при расстройствах, связанных с эпителием роговицы/конъюнкты, включает компенсацию эпителиального дефицита путем миграции эпителиальных клеток роговицы с последующим клеточным делением и дифференцировкой, что ведет к  
10 восстановлению нормального слоя роговицы и конъюнктивы. Потеря чувствительности роговицы или врожденная потеря чувствительности роговицы обычно развиваются в нейтрофическую кератопатию. Нейтрофическая кератопатия — это дегенеративное заболевание роговицы, вызванное поражением тройничного нерва. Поражение или утрата сенсорной иннервации роговицы лежит в основе развития дефектов эпителия роговицы,  
15 язв и перфораций.

[0006] Птериgium представляет собой доброкачественное разрастание клеток, которое начинается в прозрачной тонкой ткани (конъюнктиве) глаза. Данное разрастание охватывает белую часть глаза (склеру) и распространяется на роговицу. Часто птериgium слегка выступает из глазной щели и содержит видимые кровеносные сосуды. Данное  
20 нарушение может возникнуть как на одном, так и на обоих глазах. Птериgium может воспалиться и стать причиной жжения, раздражения или ощущения инородного тела в глазу. Усиление разрастания на роговице может привести к нарушению зрения. В настоящее время какое-либо иное лечение птериgiumа, кроме хирургического, отсутствует.

25 [0007] Пингвекула представляет собой желтоватое, слегка приподнятое над склерой утолщение конъюнктивы, располагающееся ближе к краю роговицы. Пингвекула обычно возникает на части склеры, находящейся между веками, и поэтому подвергается воздействию солнца. В некоторых случаях пингвекула может опухать и воспаляться, и такое состояние называется пингвекулит. Часто пингвекула может приводить к  
30 образованию птериgiumа. В настоящее время какое-либо иное лечение пингвекулы, кроме хирургического, отсутствует.

[0008] Увеит представляет собой воспаление средней оболочки глаза, называемой сосудистой оболочкой глазного яблока или увеальным трактом. Сосудистая оболочка глазного яблока состоит из средних, пигментированных и сосудистых структур глаза и включает радужку, цилиарное тело и собственно сосудистую оболочку. В западных странах 50-90% случаев увеита приходится на передний увеит, в то время как в странах Азии эта пропорция ниже и составляет 28-50%. По оценкам, на долю увеита приходится примерно 10-20% случаев слепоты в США. Его причиной являются, как правило, инфекционные (бактериальные или вирусные инфекции) или аутоиммунные процессы. Предрасполагающими факторами этого трудного для лечения состояния являются генетические факторы.

[0009] Из уровня техники известно, что дипиридамо́л [2,6-бис(диэтаноламино)-4,8-дипиперидинопиримидо[5,4-d]-пиримидин], близкородственный замещенным пиримидопиримидинам, и его получение были изложены Фишером (Fischer) в патенте США № 3031450 (далее по тексту «Fischer-450»). Дипиридамо́л был предложен в качестве коронарного вазодилататора в начале 1960-х годов, и, как хорошо известно, предотвращает агрегацию тромбоцитов за счет блокирования поглощения аденозина. Впоследствии, при изучении артериального кровообращения головного мозга на кроликах было показано, что дипиридамо́л уменьшает образование тромбов. Данное исследование привело к применению дипиридамо́ла в качестве антитромботического агента. Вскоре дипиридамо́л стал применяться, например, для профилактики инсульта, поддержания проходимости коронарного шунта и в случае замены клапана, а также перед коронарной ангиопластикой.

[0010] В патентной публикации EP 0234854 B1 Гилбардом и др. (Gilbard et al.) (далее по тексту «Gilbard-854») было высказано предположение, что циклическая АМФ функционирует в качестве вторичного посредника для процесса экзоцитоза в слезной железе и способствует усилению секреции слезы. цАМФ разрушается под действием фосфодиэстеразы. Поэтому считается, что подавление фосфодиэстеразы может приводить к повышению уровней внутриклеточной цАМФ и, как следствие, усиливать слезную секрецию. Считается, что дипиридамо́л действует в качестве ингибитора фосфодиэстеразы, и с этим могут быть связаны некоторые из его лечебных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы, реализуемые через указанный механизм.

[0011] Тем не менее, на стр. 19 патентной публикации WO 2007/140181 Лунгом (Leung) (далее по тексту «Leung-181») указывается, что после добавления дипиридамо́ла

наблюдалось незначительное влияние на уровень цАМФ по сравнению с контролем. Только комбинация кофеина с дипиридамолом приводила к желаемому эффекту - уменьшению уровня цАМФ *in vitro*, что, как было предположено, свидетельствует о повышении внутриклеточных уровней цАМФ.

- 5 [0012] Было бы желательно разработать композиции для применения для лечения глазных расстройств с использованием дипиридамола. Такие композиции и показания к лечению могли бы, среди прочего, устранить перечисленные проблемы, связанные с указанными болезненными состояниями.

### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 10 [0013] Задачей настоящего изобретения является обеспечение композиции и указаний по лечению заболеваний глаз с использованием дипиридамола.

### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- [0014] Для обеспечения ясности, используемый в настоящем изобретении термин «глазное расстройство», в частности, включает, но не ограничивается ими, любое  
15 болезненное состояние склерита, «реакцию трансплантат против хозяина» (GvHD), кератиты, язву роговицы, эрозию роговицы, снежную слепоту, поверхностную точечную кератопатию Тайгесона, неоваскуляризацию роговицы, дистрофию Фуха, кератоконус, сухой кератоконъюнктивит (сухость глаз), иритит, потерю чувствительности роговицы, нейтрофическую кератопатию, покраснение глаз, конъюнктивит, кератомикоз,  
20 ксерофтальмию, ретинобластому, увеит, птериgium, кератопатию и пингвекулу.

- [0015] Кроме того, следует отметить, что используемый в настоящем изобретении термин «иллюстративный» относится к обозначению примеров вариантов реализации и/или  
осуществления и не означает выражение обязательности или более желательный случай  
использования. Аналогичным образом, используемый в настоящем изобретении термин  
25 «предпочтительный» относится к обозначению примера из множества предполагаемых вариантов реализации и/или осуществления и не означает выражение обязательности или более желательный случай использования. Таким образом, из вышеизложенного следует  
30 понимать, что используемые в настоящем изобретении термины «иллюстративный» и «предпочтительный» могут применяться в отношении разнообразных вариантов реализации и/или осуществления.

[0016] Дипиридамо́л быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая пиковой концентрации в плазме человека через 1-3 часа после перорального введения. Пиковые концентрации препарата в плазме зависят от введенной дозы и находятся в диапазоне от примерно 0,5 г/мл (в случае приема дозы 25 мг) и до 1,6 г/мл (в случае приема дозы 75 мг). Уровни концентраций в крови довольно изменчивы, возможно, из-за состава принятой пищи и желудочно-кишечной перистальтики. Прием препарата натощак может привести к более высоким уровням препарата в плазме. После внутривенного введения (ВВ) период полураспределения у человека составляет примерно 25 минут, а после перорального приема – примерно 3 часа. При исследовании плазменных концентраций препарата в течение последующих 60 часов после ВВ или перорального введения в дозе 20-50 мг, обнаружено, что они снижаются трехэкспоненциально, с периодом полувыведения, составляющим 5 минут (только в случае ВВ), 53 минуты и примерно 10-12 часов. Объем распределения равен примерно 140 л. При этом, препарат на 92-99% связывается с белками плазмы, преимущественно, с альфа-1-кислым гликопротеином. Обычная ежедневная доза дипиридамола для перорального введения находится в диапазоне от 100 до 400 мг.

[0017] Дипиридамо́л практически нерастворим в воде (растворимость в воде составляет 8,17 мг/л (Мейлан У. М. и др. (Meylan WM et al., 1996)) и очень легко растворим в метаноле. Это создает проблему для поиска подходящего способа для применения в офтальмологии, где предпочтительным путем введения препаратов в глаза является введение водных растворов в виде капель. Согласно вариантам реализации настоящего изобретения предложены композиции и указания к применению для лечения глазных расстройств с использованием дипиридамола. Было установлено, что после корректировки рН водных растворов до примерно 6,6 (6,5-6,7) дипиридамо́л полностью растворим в водном растворе. Естественный уровень рН глазной жидкости равен 7,4; однако потребитель не будет ощущать дискомфорт до тех пор, пока уровень рН вводимого лекарственного средства будет находиться в диапазоне 6,6-7,8 (Sampath Kumar et al., "Recent Challenges and Advances in Ophthalmic Drug Delivery System," in The Pharma Innovation, Vol. 1, No. 4 (2012)).

[0018] Для повышения растворимости в воде могут применяться и другие способы, такие, например, как ультразвуковое перемешивание или растворение дипиридамола в метаноле, хлороформе, уксусной кислоте, ДМСО или других растворителях, в которых дипиридамо́л растворим, с последующим добавлением воды или физиологического раствора и

удалением всего или части растворителя. Еще один способ может заключаться в измельчении вещества до наноразмерных частиц перед смешиванием его с водой/изотоническим раствором. Необходимо отметить, что в случае приготовления более разбавленных растворов, чем описанные ниже иллюстративные составы С и D, может потребоваться менее значительное подкисление. Несмотря на то, что для глазного закапывания предпочтительными являются водные растворы, приготовление дипиридамола в виде масляной или кремовой основы представляет собой другой способ решения проблемы низкой растворимости дипиридамола в воде.

[0019] Согласно аспектам настоящего изобретения было обнаружено, что дипиридамола является эффективным для лечения глазных заболеваний при местном применении в виде составов на основе физиологического раствора. Местное применение дипиридамола может быть подходящим для лечения глазных расстройств, вызванных, например, «реакцией трансплантат против хозяина» (GvHD), диабетом, аллергическим конъюнктивитом, сухостью глаз из-за ношения контактных линз и синдромом Шегрена.

[0020] Согласно иллюстративному варианту реализации настоящего изобретения дипиридамола для местного применения может также применяться для лечения язв роговицы, являющихся следствием, например, вирусной инфекции, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, повреждения из-за ношения контактных линз, травматического повреждения или паразитарной инфекции. Кроме того, дипиридамола для местного применения может также применяться для лечения птеригиума, нечувствительности роговицы и неоваскуляризации роговицы.

[0021] Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, в первую очередь, предложена композиция для лечения глазных расстройств, содержащая: (а) эффективное количество дипиридамола для местного введения. Предпочтительно дипиридамола для местного введения приготовлен в виде раствора. Предпочтительно дипиридамола для местного введения представляет собой по меньшей мере один агент, выбранный из группы, состоящей из дипиридамола и его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно эффективное количество соответствует концентрации, составляющей по меньшей мере примерно  $10^{-5}$  моль/л. Предпочтительно эффективное количество рассчитано на введение лекарственного средства по меньшей мере один раз в два дня. Эти и другие варианты реализации настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и примеров.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0022] Настоящее изобретение относится к композициям для применения для лечения глазных расстройств с использованием дипиридамола. Аспекты, применения и преимущества таких композиций согласно настоящему изобретению могут быть лучше поняты в контексте предлагаемого описания. Настоящее описание не следует рассматривать в качестве ограничения, оно представлено исключительно с целью иллюстрации общих принципов изобретения, поскольку объем изобретения наилучшим образом определен в пунктах приложенной формулы изобретения. Иллюстративные варианты реализации настоящего изобретения подробно описаны ниже на следующих иллюстративных составах.

### ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ СОСТАВ А:

[0023] Содержащие дипиридамол глазные капли получали следующим образом. 1 г лимонной кислоты растворяли в 100 мл физиологического раствора (0,9% м./об. раствор натрия хлорида в стерильной воде), получая раствор с рН=6,7. Готовили навеску 8,5 мг дипиридамола, облучали лампой УФ-света в течение 30 минут для стерилизации и растворяли в 100 мл физиологического раствора. Данный раствор фильтровали через стерилизующий фильтр с размером пор 0,22 микрон, на выходе получая раствор, содержащий 85 мкг дипиридамола в 1 мл. Используя пипетку, наносили в глаз по 1 капле (эквивалент примерно 0,05 мл).

### ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ СОСТАВ В:

[0024] Содержащие дипиридамол глазные капли получали следующим образом. 1 г лимонной кислоты растворяли в 100 мл физиологического раствора (0,9% м./об. раствор натрия хлорида в стерильной воде), получая раствор с рН=6,7. Готовили навеску 4,25 мг дипиридамола, облучали лампой УФ-света в течение 30 минут для стерилизации и растворяли в 100 мл физиологического раствора. Данный раствор фильтровали через стерилизующий фильтр с размером пор 0,22 микрон, на выходе получая раствор, содержащий 42,5 мкг дипиридамола в 1 мл. Используя пипетку, наносили в глаз по 1 капле (эквивалент примерно 0,05 мл).

### ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ СОСТАВ С:

[0025] Содержащие дипиридамомл глазные капли получали следующим образом. 1 г лимонной кислоты растворяли в 100 мл физиологического раствора (0,9% м./об. раствор натрия хлорида в стерильной воде), получая раствор с рН=6,7. Готовили навеску 2,125 мг дипиридамола, облучали лампой УФ-света в течение 30 минут для стерилизации и растворяли в 100 мл физиологического раствора. Данный раствор фильтровали через стерилизующий фильтр с размером пор 0,22 микрон, на выходе получая раствор, содержащий 21,25 мкг дипиридамола в 1 мл. Используя пипетку, наносили в глаз по 1 капле (эквивалент примерно 0,05 мл).

#### ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ СОСТАВ D:

[0026] Содержащие дипиридамомл глазные капли получали следующим образом. 1 г лимонной кислоты растворяют в 100 мл физиологического раствора (0,9% м./об. раствор натрия хлорида в стерильной воде), получая раствор с рН=6,7. Готовили навеску 1,0625 мг дипиридамола, облучали лампой УФ-света в течение 30 минут для стерилизации и растворяли в 100 мл физиологического раствора. Данный раствор фильтровали через стерилизующий фильтр с размером пор 0,22 микрон, на выходе получая раствор, содержащий 10,625 мкг дипиридамола в 1 мл. Используя пипетку, наносили в глаз по 1 капле (эквивалент примерно 0,05 мл).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ:

[0027] 5-и пациентам мужского пола, страдающим от синдрома сухого глаза, вызванного реакцией GvHD, назначали по 1 капле Состава А в каждый из глаз два раза в день ежедневно. Субъективное купирование симптомов синдрома сухого глаза было достигнуто через полтора часа от применения. Пациентам требовалось дальнейшее введение препарата по схеме дважды в день ежедневно. После 3-х дней применения покраснение глаз (или конъюнктивит) исчезло.

[0028] 2-м пациенткам, страдающим от синдрома сухого глаза, вызванного диабетом, назначали по 1 капле Состава С в каждый из глаз два раза в день ежедневно. Купирование симптомов синдрома сухого глаза достигалось через один час. Пациентам требовалось дальнейшее введение препарата по схеме дважды в день ежедневно. После 5-и дней применения покраснение глаз (или конъюнктивит) исчезло.

[0029] Пациентке, страдающей от синдрома сухого глаза, вызванного диабетом, назначали по 1 капле Состава В в каждый из глаз один раз в день через день. Купирование

симптомов синдрома сухого глаза было достигнуто через 20 минут. Пациентке требовалось дальнейшее введение препарата по схеме один раз в день через день. После 10-и дней применения покраснение глаз (или конъюнктивит) исчезло. Дальнейшее лечение продолжили по схеме один раз в день через день.

5 [0030] Пациенту мужского пола, страдающему от вирусной инфекции глаз и язв роговицы, назначали по 1 капле Состава В в каждый из глаз два раза в день ежедневно. Прекращение экссудации было достигнуто через 8 часов. После 4-х дней применения покраснение глаз (или конъюнктивит) исчезло, и полное излечение глаз наступило через 5 дней.

10 [0031] Пациенту мужского пола, страдающему от птеригиума в одном глазу с сопутствующими сухостью глаз и конъюнктивитом, назначали по 1 капле Состава В два раза в день ежедневно. Купирование симптомов сухого глаза было достигнуто через один день. Пациенту требовалось дальнейшее введение препарата по схеме два раза в день ежедневно. После 10-и дней применения покраснение глаз (или конъюнктивит) исчезло.

15 После 6-и недель применения птеригиум уменьшился примерно наполовину и сохранил тенденцию к уменьшению в размерах при последующем применении.

[0032] Пациентке, страдающей от птеригиума на одном глазу с сопутствующими сухостью глаз и воспалением, назначали по 1 капле Состава С два раза в день ежедневно. Купирование симптомов сухого глаза было достигнуто через два дня. Пациентке требовалось дальнейшее введение препарата по схеме два раза в день ежедневно. После 8-и недель применения птеригиум уменьшился примерно наполовину и сохранил тенденцию к уменьшению в размерах при последующем применении.

[0033] Пациенту мужского пола, страдающему от глубокой язвы роговицы с вовлечением в процесс стромы, назначали по 1 капле Состава А три раза в день ежедневно. Купирование симптомов боли и раздражения было достигнуто через 24 часа. Пациенту требовалось дальнейшее введение препарата по схеме два раза в день ежедневно. После 7-и дней применения язва роговицы полностью эпителизировалась.

[0034] Трех пациенткам, страдающим от потери чувствительности роговицы, вызванной диабетом (нейтрофическая кератопатия), назначали по 1 капле Состава С ежедневно. Симптомы потери чувствительности роговицы начали проходить через 2-3 дня. Пациенткам требовалось дальнейшее введение препарата по схеме два раза в день

ежедневно. После 3-х недель применения пациентки сообщили о полном купировании симптомов.

[0035] Пациенту мужского пола, страдающему от неоваскуляризации, связанной с диабетом, назначали по 1 капле Состава А два раза в день ежедневно. При повторном  
5 обследовании через 4 недели при помощи щелевой лампы аномальные сосуды обнаружены не были.

[0036] Двум пациентам мужского пола, страдающим вирусной инфекцией глаз и эрозией роговицы (т. е. с начинающейся язвой роговицы), назначали по 1 капле Состава А в  
каждый глаз два раза в день ежедневно. Прекращение экссудации было достигнуто через  
10 5 часов. После 2-3-х дней применения покраснение глаз (или конъюнктивит) исчезло, и полное излечение глаз наступило через 5-6 дней.

[0037] Пациентке, страдающей от язвы роговицы в одном глазу, назначали по 1 капле Состава А два раза в день ежедневно. Купирование боли и раздражения было достигнуто  
через один день. Пациентке требовалось дальнейшее введение препарата по схеме два  
15 раза в день ежедневно. После 7-и дней применения язва полностью исчезла.

[0038] Четырем пациентам мужского пола, страдающим от сухости глаз, связанной с диабетом, назначали по 1 капле Состава А в каждый глаз два раза в день ежедневно. Купирование симптомов, связанных с синдромом сухого глаза, было достигнуто через  
полчаса. Пациентам требовалось дальнейшее введение препарата два раза в день  
20 ежедневно. После примерно недели применения покраснение глаз (или конъюнктивит) полностью исчезло.

[0039] Двум пациенткам, страдающим от потери чувствительности роговицы, связанной с диабетом (нейтрофическая кератопатия), назначали по 1 капле Состава А ежедневно. Симптомы потери чувствительности роговицы начали проходить через 2 дня. После  
25 примерно одной недели применения пациентки сообщили о полном купировании симптомов.

[0040] Пациенту мужского пола, страдающему от неоваскуляризации, вызванной диабетом, назначали по 1 капле Состава С два раза в день ежедневно. Пациенту требовалось дальнейшее введение препарата по схеме два раза в день ежедневно. При  
30 повторном обследовании с использованием щелевой лампы, проведенном через 16 дней с начала применения препарата, аномальные сосуды обнаружены не были.

[0041] Шести пациентам мужского пола, страдающим от синдрома сухого глаза, связанного с реакцией GvHD, назначали по 1 капле Состава С в каждый из глаз два раза в день ежедневно. Купирование симптомов синдрома сухого глаза было достигнуто через час. Пациентам требовалось дальнейшее введение препарата по схеме дважды в день  
5 ежедневно. После примерно одной недели применения препарата покраснение глаз (или конъюнктивит) исчезло.

[0042] Пациенту мужского пола, страдающему от переднего увеита на обоих глазах, назначали по 1 капле Состава С три раза в день ежедневно. Купирование симптома боли было достигнуто через три дня. Проблема с нечеткостью зрения была устранена через 7  
10 дней. Возникшее воспаление было полностью устранено через 14 дней. Пациент продолжил дальнейшее лечение по схеме два раза в день ежедневно до достижения ремиссии.

[0043] Пациенту мужского пола, страдающему от переднего увеита на обоих глазах, назначали по 1 капле Состава В три раза в день ежедневно. Купирование симптома боли  
15 было достигнуто через два дня. Проблема с нечеткостью зрения была устранена через 15 дней. Возникшее воспаление было полностью устранено через 18 дней. Пациент продолжил дальнейшее лечение по схеме два раза в день ежедневно до достижения ремиссии.

[0044] Трем пациентам мужского пола, страдающим от синдрома сухого глаза, вызванного реакцией GvHD, назначали по 1 капле Состава D в каждый из глаз два раза в  
20 день ежедневно. Купирование симптомов синдрома сухого глаза было достигнуто через один час. Пациентам требовалось дальнейшее введение препарата по схеме дважды в день ежедневно. После примерно одной недели применения препарата покраснение глаз (или конъюнктивит) исчезло.

## 25 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ И ЭКСПЕРИМЕНТЫ

[0045] Содержащие дипиридамола глазные капли получали путем растворения дипиридамола в стерильной воде. При необходимости, корректировали pH, чтобы  
30 добиться лучшей растворимости дипиридамола. Готовили различные концентрации в диапазоне от 5 мкг/мл до 200 мкг/мл. Полученные составы стерилизовали.

[0046] Содержащую дипиридамол глазную мазь получали путем смешивания дипиридамола с основой, состоящей из желтого мягкого парафина, вазелинового масла и ланолина в пропорции 8:1:1. Готовили различные концентрации в диапазоне от 5 мкг/мл до 200 мкг/мл. Полученные составы стерилизовали.

5 [0047] Субъектам, страдающим от синдрома сухого глаза, вызванного синдромом Шегрена, неспецифическим кератитом, кератоконусом или аллергическим конъюнктивитом, вводили в глаза либо содержащие дипиридамол глазные капли (по 1 капле [примерно 0,05 мл] от одного до трех раз в день), либо содержащую дипиридамол  
10 глазную мазь (примерно 0,1–0,3 мл [от одного до двух раз в день]). Используемые в экспериментах концентрации постепенно увеличивали в зависимости от переносимости препарата.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

[0048] Синдром Шегрена: При применении капель или мази наблюдалось легкое проходящее ощущение жжения. Частичное купирование симптомов синдрома сухого  
15 глаза наступило в течение одного часа от введения препарата. У части пациентов полное купирование симптомов было достигнуто примерно через семь дней непрерывного применения препарата, при этом эффект сохранялся у некоторых пациентов в случае ежедневного применения, а у других - в случае введения препарата раз в 3-4 дня.

[0049] Неспецифический кератит: При применении капель или мази наблюдалось легкое  
20 проходящее ощущение жжения. Снижение интенсивности боли было отмечено через 1-2 часа от применения. Полное купирование боли было достигнуто после 3–4-х периодических введений (с перерывом в несколько часов) капель или мази. Полное избавление от кератита было достигнуто после 2–7 дней постоянного применения.

[0050] Кератоконус: Ежедневное введение (один или два раза в день) двум субъектам в  
25 течение трех месяцев привело к снижению астигматизма, что проявилось в уменьшении цилиндра на 0,25-0,5 единиц.

[0051] Конъюнктивит (неспецифический): При применении капель или мази наблюдалось  
легкое проходящее ощущение жжения. Частичное купирование симптомов конъюнктивита (зуд, жжение или слезотечение) наступало в течение одного часа после  
30 введения препарата. Введение было продолжено по схеме один-два раза в день ежедневно. После 2-4-х дней применения все симптомы, включая экссудацию, были купированы.

[0052] Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано в отношении ограниченного количества вариантов реализации, следует учитывать, что возможны многочисленные вариации, модификации и другие варианты применения этого изобретения.

- 5 [0053] Как известно, все глазные расстройства, перечисленные в данном описании, например в абзацах [0002], [0003], [0004], [0005], [0006], [0007], [0008], [0014], [0019], [0020], [0027], [0028], [0029], [0030], [0031], [0032], [0033], [0034], [0035], [0036], [0038], [0039], [0040], [0041 ], [0042], [0043], [0044], [0047], [0048], [0049], [0050] и [0051], поражают передний отрезок глаза (включая конъюнктиву) и/или слезную систему.

10

### ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

[0054] Композиции с использованием дипиридамола применяют для лечения глазных расстройств, и данная инновация позволяет преодолеть проблемы, связанные с такими расстройствами.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Композиция для применения для лечения глазных расстройств, содержащая:  
эффективное количество дипиридамола для местного введения.
2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный дипиридамола для местного введения приготовлен в виде раствора.
3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный дипиридамола для местного введения представляет собой по меньшей мере один агент, выбранный из группы, состоящей из дипиридамола и его фармацевтически приемлемой соли.
4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанное эффективное количество соответствует концентрации, составляющей по меньшей мере примерно  $10^{-5}$  моль/л.
5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанное эффективное количество рассчитано на введение лекарственного средства по меньшей мере один раз в два дня.
6. Композиция для применения для лечения расстройств лакримальной системы и переднего отрезка глаза, содержащая:  
эффективное количество дипиридамола для местного введения для лечения глазных расстройств, затрагивающих лакримальную систему и передний отрезок глаза, в том числе конъюнктиву.
7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанный дипиридамола для местного введения приготовлен в виде раствора.
8. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанный дипиридамола для местного введения представляет собой по меньшей мере один агент, выбранный из группы, состоящей из дипиридамола и его фармацевтически приемлемой соли.
9. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанное эффективное количество соответствует концентрации, составляющей по меньшей мере примерно  $10^{-5}$  моль/л.
10. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанное эффективное количество рассчитано на введение лекарственного средства по меньшей мере один раз в два дня.