

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034517**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.02.17**

**(21)** Номер заявки  
**201791467**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2015.12.25**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/7084** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61P 27/04** (2006.01)  
**G02C 13/00** (2006.01)

---

**(54) ВОДНЫЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР**

---

**(31)** 2014-263003; 2015-114595

**(32)** 2014.12.25; 2015.06.05

**(33)** JP

**(43)** 2017.11.30

**(86)** PCT/JP2015/086230

**(87)** WO 2016/104704 2016.06.30

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)**

**(72)** Изобретатель:  
**Инагаки Кодзи, Мацумото Наоки,  
Огава Тосихиро, Вакабаяси Йукихиса,  
Камимура Асука, Осита Йосихиро,  
Накадзава Хитоси, Мацуока Исао (JP)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** WO-A1-2013146649

JP-A-2012062269

MASAMICHI FUKUDA et al., "Hyaluronan Natrium Tengan'eki no Baiyo Yato Kakumaku Saibo ni Taisuru Shogaisei", The Journal of Medicine, 2006, vol. 56, no. 3, pages 385 to 388, ISSN 0389-3898, abstract, table 1, fig. 1

BURSTEIN, N.L., Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1980, Vol. 19, No. 3, p. 308-313, ISSN 0146-0404, page 308, right column to page 309, left column, Fig. 1

BURSTEIN, N.L., The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye, Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom, 1985, Vol. 104, Pt. 4, p. 402-409, ISSN 0078-5334 Summary, page 403, right column to page 404, left column

DUNCAN, A.J. et al., Some preservatives in eyedrop preparations hasten the formation of dryspots in the rabbit cornea, British Journal of Pharmacology, 1976, Vol. 56, No. 3, 359P-360P, ISSN 0007-1188, page 360, left column

WO-A1-2011016562

JP-A-2010106015

---

**(57)** Изобретение относится к водному офтальмологическому раствору, содержащему диквафозол или его соль в концентрации от 0,1 до 10% (мас./об.) и хлоргексидин в концентрации от 0,001 до 0,005% (мас./об.). Настоящее изобретение обеспечивает достижение более высокой степени безопасности без содержания бензалкония хлорида (БАК).

---

**B1**

**034517**

**034517 B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к водному офтальмологическому раствору, содержащему диквафозол или его соль в концентрации от 0,1 до 10% (мас./об.) (также называемому офтальмологическим раствором диквафозола), который также содержит хлоргексидин в концентрации от 0,0001 до 0,1% (мас./об.).

### Уровень техники

Офтальмологические растворы обычно включают в себя типы, которые используются многократно на протяжении фиксированного периода времени после открытия (офтальмологические растворы многодозового типа), и типы, которые используются лишь однократно (офтальмологические растворы однодозового типа). В частности, офтальмологические растворы многодозового типа обычно содержат консерванты для предотвращения разложения продукта из-за микробного загрязнения в ходе использования и для обеспечения стабильности консервации.

Хлорид бензалкония (также называемый ВАК) широко используется в качестве консерванта, который обладает превосходными консервирующими эффектами. С другой стороны известно, что применение ВАК в высокой концентрации потенциально может вызывать поражения роговицы. Кроме того, если пользователь применяет при ношении мягких контактных линз офтальмологический раствор, содержащий ВАК, то имелись указания на то, что ВАК оказывает неблагоприятное воздействие на мягкие контактные линзы, такое как вызов их деформации в результате контакта с ними. Следовательно, применение офтальмологического раствора, содержащего ВАК, обычно запрещается при ношении мягких контактных линз.

Диквафозол, также называемый Р<sup>1</sup>, Р<sup>4</sup>-ди(уридин-5')тетрафосфатом или Uр<sub>4</sub>U, представляет собой агонист пуриновых рецепторов, который применяют в Японии для лечения сухого глаза в форме офтальмологического раствора, содержащего диквафозол-натрий в концентрации 3% (мас./об.) (торговое наименование: офтальмологический раствор Diqvas® 3%). Данный офтальмологический раствор Diqvas® 3% содержит ВАК по указанной выше причине.

Кроме того, в патентном документе 1 раскрыт водный офтальмологический раствор, содержащий диквафозол или его соль в концентрации от 0,1 до 10% (мас./об.) и хелатирующий агент в концентрации от 0,0001 до 1% (мас./об.).

Документы уровня техники.

Патентные документы.

Патентный документ 1. Японская не прошедшая экспертизу патентная заявка № 2013-227291.

### Раскрытие изобретения

Проблемы, подлежащие решению изобретением.

Цель настоящего изобретения заключается в том, чтобы предоставить офтальмологический раствор диквафозола, который демонстрирует более высокую степень безопасности и не содержит ВАК.

Способы решения проблем.

В результате проведения интенсивных исследований по решению вышеупомянутых проблем авторы настоящего изобретения обнаружили, что водный офтальмологический раствор, содержащий диквафозол или его соль в концентрации от 0,1 до 10% (мас./об.) и хлоргексидин в концентрации от 0,0001 до 0,1% (мас./об.) (называемый настоящим офтальмологическим раствором), обладает превосходными консервирующими эффектами, приводя тем самым к настоящему изобретению. Более того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что настоящий офтальмологический раствор предотвращает деформацию мягких контактных линз. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что настоящий офтальмологический раствор демонстрирует более высокий уровень жизнеспособности клеток для культивируемых immortalized человеческих эпителиальных клеток роговицы, чем офтальмологические растворы, содержащие ВАК, и офтальмологические растворы, содержащие хлоргексидин, но не содержащие диквафозол или его соль. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что настоящий офтальмологический раствор значительно увеличивает неинвазивное время разрыва слезной пленки (NIBUT) в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы или, другими словами, стабилизирует слезную пленку на глазу при ношении мягкой контактной линзы. С другой стороны, такие эффекты не наблюдались со слезозаменяющими растворами. Поскольку начало и/или обострение симптомов сухого глаза, вызываемых ношением мягких контактных линз, связывается с уменьшением стабильности слезной пленки, стабилизация слезной пленки настоящим офтальмологическим раствором полезна для предотвращения и/или лечения сухого глаза в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. Кроме того, настоящий офтальмологический раствор также полезен для предотвращения и/или лечения сухости глаза и/или глазного дискомфорта в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы.

А именно, настоящее изобретение предоставляет водный офтальмологический раствор, описанный ниже.

(1) Водный офтальмологический раствор, содержащий диквафозол или его соль в концентрации от 0,1 до 10% (мас./об.) и хлоргексидин в концентрации от 0,001 до 0,005% (мас./об.).

(2) Водный офтальмологический раствор, описанный в (1), где хлоргексидин представляет собой

глюконат хлоргексидина.

(3) Водный офтальмологический раствор, описанный в любом из (1) или (2), где концентрация диквафозола или его соли в офтальмологическом растворе составляет 3% (мас./об.).

(4) Водный офтальмологический раствор, описанный в любом из (1) - (3), дополнительно содержащий хелатирующий агент.

(5) Водный офтальмологический раствор, описанный в (4), где хелатирующий агент представляет собой эдетовую кислоту или ее соль.

(6) Водный офтальмологический раствор, описанный в (1) - (5), который предназначен для предотвращения и/или лечения сухого глаза в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы.

(7) Водный офтальмологический раствор, описанный в (6), где мягкая контактная линза представляет собой контактную линзу из силиконового гидрогеля.

Эффекты изобретения.

Как ясно из результатов тестовых примеров, описываемых далее, настоящий офтальмологический раствор обладает превосходными консервирующими эффектами. Более того, поскольку настоящий офтальмологический раствор предотвращает деформацию мягкой контактной линзы, его можно использовать с мягкой контактной линзой. Кроме того, настоящий офтальмологический раствор демонстрирует более высокий уровень жизнеспособности клеток для культивируемых иммортализованных человеческих эпителиальных клеток роговицы, чем офтальмологические растворы, содержащие ВАК, или офтальмологические растворы, содержащие хлоргексидин, но не содержащие диквафозол или его соль. Соответственно, настоящий офтальмологический раствор демонстрирует более высокую безопасность в отношении живого организма и, в частности, кератоконъюнктивального эпителия и подходит для применения при таких заболеваниях, как сухой глаз, при котором кератоконъюнктивальный эпителий нестабилен. Кроме того, настоящий офтальмологический раствор значительно увеличивает NIBUT в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. С другой стороны, такие эффекты не наблюдаются со слезозаменяющими растворами. А именно, настоящий офтальмологический раствор стабилизирует слезную пленку в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. Поскольку начало и/или обострение симптомов сухого глаза, вызываемых ношением мягких контактных линз, связывается с уменьшением стабильности слезной пленки, стабилизация слезной пленки настоящим офтальмологическим раствором полезна для предотвращения и/или лечения сухого глаза в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. Кроме того, настоящий офтальмологический раствор также полезен для предотвращения и/или лечения сухости глаза и/или глазного дискомфорта в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы.

#### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена диаграмма, показывающая результаты испытания на цитотоксичность, используя эпителиальные клетки роговицы в тестовом примере 3,

на фиг. 2 - диаграмма, показывающая результаты оценочного испытания 1 на эффект увеличения NIBUT в тестовом примере 4,

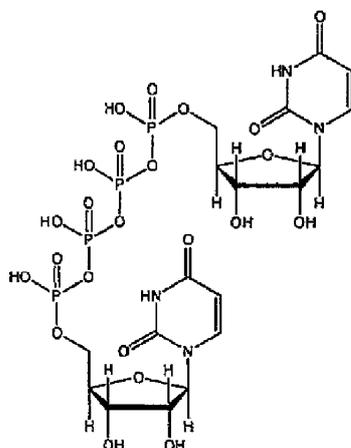
на фиг. 3 - диаграмма, показывающая результаты оценочного испытания 2 на эффект увеличения NIBUT в тестовом примере 5.

#### Описание вариантов осуществления

Ниже представлено более подробное пояснение настоящего изобретения.

Диквафозол представляет собой соединение, представленное химической структурной формулой, приведенной ниже

Химическая формула 1



На соль диквафозола не налагаются особые ограничения при условии, что она представляет собой соль, применение которой допускается в качестве фармацевтического средства, и ее примеры включают

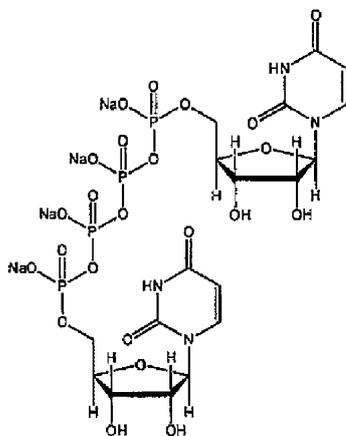
в себя соли металлов, такие как литиевая, натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая или цинковая соль, соли неорганической кислоты, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота или фосфорная кислота, соли органической кислоты, такой как уксусная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, винная кислота, адипиновая кислота, глюконовая кислота, глюкогептоновая кислота, глюкокуроновая кислота, терефталевая кислота, метансульфоновая кислота, молочная кислота, гиппуровая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, изэтионовая кислота, лактобионовая кислота, олеиновая кислота, памоевая кислота, полигалактуроновая кислота, стеариновая кислота, таниновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, сложный эфир лаурилсульфата, метилсульфат, нафталинсульфоновая кислота или сульфосалициловая кислота, четвертичные аммонийные соли, такие как метилбромидные или метилиодидные, соли иона галогена, такого как ион брома, ион хлора или ион йода, соли аммония и соли органического амина, такого как триэтилендиамин, 2-аминоэтанол, 2,2-иминобис(этанол), 1-дезоксигуанидин, 2-амино-2-(гидроксиэтил)-1,3-пропандиол, прокаин или N,N-бис(фенилметил)-1,2-этанdiamин.

В настоящем изобретении гидраты и органические сольваты диквафозола (свободная форма) или их соль включены в диквафозол или его соль.

В случае, если диквафозол или его соль обладают кристаллическим полиморфизмом и имеют кристаллические полиморфные группы (кристаллические полиморфные системы), данные кристаллические полиморфы и кристаллические полиморфные группы (кристаллические полиморфные системы) также включены в объем настоящего изобретения. Здесь кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) относится к индивидуальным кристаллическим формам на каждой стадии в случае, когда кристаллическая форма претерпевает изменение в соответствии с условиями и состоянием, такими как относящиеся к получению кристаллов, кристаллизации или хранению и тому подобное, а также всего процесса изменения.

Диквафозол или его соль по настоящему изобретению представляет собой предпочтительно натриевую соль диквафозола и особенно предпочтительно тетранатриевую соль диквафозола (здесь далее также просто называемую "диквафозол-натрием"), представленную химической структурной формулой, приведенной ниже

Химическая формула 2



Диквафозол или его соль можно получить согласно, например, способу, раскрытому в переводе на японский язык публикации международной заявки РСТ № 2001-510484.

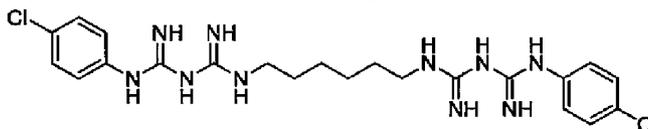
Хотя настоящий офтальмологический раствор может также содержать активный ингредиент, отличный от диквафозола или его соли, он предпочтительно содержит диквафозол или его соль в качестве своего единственного активного ингредиента.

Хотя концентрация диквафозола или его соли в настоящем офтальмологическом растворе составляет от 0,1 до 10% (мас./об.), она предпочтительно составляет от 1 до 10% (мас./об.) и особенно предпочтительно 3% (мас./об.).

В настоящем изобретении водный офтальмологический раствор относится к офтальмологическому раствору, в котором в качестве растворителя (основы) используется вода.

В настоящем изобретении хлоргексидин включает в себя хлоргексидин и его соли. Хлоргексидин, который также называют 1,1'-гексаметиленбис[5-(4-хлорфенил)бигуанид], представляет собой соединение, представляемое нижеследующей химической структурной формулой

Химическая формула 3



В настоящем изобретении среди вышеупомянутых хлоргексидинов на соль хлоргексидина не налагаются особые ограничения при условии, что она представляет собой соль, применение которой допускается в качестве фармацевтического средства, и ее конкретные примеры включают в себя соли органических кислот [такие как монокарбоксилаты (такие как ацетаты, трифторацетаты, бутираты, пальмитаты или стеараты), поликарбоксилаты (такие как fumarаты, малеаты, сукцинаты или малонаты), оксикарбоксилаты (такие как глюконаты, лактаты, тартраты или цитраты) и органические сульфонаты (такие как метансульфонаты, толуолсульфонаты или тозилаты)], соли неорганических кислот (такие как гидрохлориды, сульфаты, нитраты, гидробромиды или фосфаты), соли органических оснований (такие как соли органических аминов, таких как метиламин, триэтиламин, триэтаноламин, морфолин, пиперазин, пирролидон, трипиридин или пиколин) и соли неорганических оснований [такие как соли аммония, щелочных металлов (таких как натрий или калий), щелочноземельных металлов (таких как кальций или магний) или металлов, таких как алюминий]. Среди данных солей предпочтительными являются соли органических кислот и/или соли неорганических кислот, более предпочтительными являются оксикарбоксилаты, монокарбоксилаты и/или соли неорганических кислот, еще более предпочтительными являются глюконаты, ацетаты и/или гидрохлориды и особенно предпочтительными являются глюконаты. Один тип данных солей хлоргексидина можно использовать в одиночку, либо произвольным образом можно комбинировать и использовать два или более типов.

Хлоргексидин и его соли можно синтезировать согласно известному способу и можно приобрести в форме коммерчески доступных продуктов.

Хотя концентрация хлоргексидина в настоящем офтальмологическом растворе составляет от 0,0001 до 0,1% (мас./об.), она предпочтительно составляет от 0,0005 до 0,05% (мас./об.) и особенно предпочтительно от 0,001 до 0,005% (мас./об.).

В настоящем изобретении на "хелатирующий агент" не налагаются особые ограничения при условии, что он представляет собой соединение, которое хелатирует ионы металлов, и его примеры включают в себя эдетовую кислоту или ее соль, такую как эдетовая кислота (этилендиаминтетрауксусная кислота), моонатриевый эдетат, динатриевый эдетат, тринатриевый эдетат или тетранатриевый эдетат, дикалиевый эдетат, трикалиевый эдетат, тетракалиевый эдетат, лимонную кислоту или ее соль, такую как лимонная кислота, моонатриевый цитрат, динатриевый цитрат, тринатриевый цитрат, монокалиевый цитрат, дикалиевый цитрат или трикалиевый цитрат, метафосфорную кислоту или ее соль, такую как метафосфорная кислота, метафосфат натрия или метафосфат калия, пирофосфорную кислоту или ее соль, такую как пирофосфорная кислота, пирофосфат тетранатрия или пирофосфат тетракалия, полифосфорную кислоту или ее соль, такую как полифосфорная кислота, полифосфат натрия или полифосфат калия, яблочную кислоту или ее соль, такую как моонатриевый малат, динатриевый малат, монокалиевый малат или дикалиевый малат, винную кислоту или ее соль, такую как тартрат натрия, тартрат калия или тартрат калия-натрия, и фитиновую кислоту или ее соль, такую как фитат натрия или фитат калия. Более того, в настоящем изобретении эдетовая кислота, лимонная кислота, метафосфорная кислота, пирофосфорная кислота, полифосфорная кислота, яблочная кислота, винная кислота, фитиновая кислота и их соли включают в себя гидраты и органические сольваты своих соответствующих свободных форм или их солей.

В настоящем изобретении хелатирующий агент предпочтительно представляет собой эдетовую кислоту, соль эдетовой кислоты (эдетат), лимонную кислоту, соль лимонной кислоты (цитрат), метафосфорную кислоту, соль метафосфорной кислоты (метафосфат), полифосфорную кислоту или соль полифосфорной кислоты (полифосфат) и особенно предпочтительно представляет собой натриевую соль эдетовой кислоты (включая гидраты, такие как гидрат динатриевого эдетата), лимонную кислоту (включая гидраты, такие как моногидрат лимонной кислоты), натриевую соль метафосфорной кислоты (метафосфат натрия) или натриевую соль полифосфорной кислоты (полифосфат натрия).

В настоящем изобретении соль эдетовой кислоты наиболее предпочтительно представляет собой гидрат динатриевого эдетата (также просто называемого "гидратом эдетата натрия").

Кроме того, можно использовать один тип данных хелатирующих агентов в одиночку, либо произвольным образом можно комбинировать и использовать два или более типов.

Хотя концентрация хелатирующего агента в настоящем офтальмологическом растворе составляет, например, от 0,0001 до 1% (мас./об.), она предпочтительно составляет от 0,0005 до 0,5% (мас./об.) и особенно предпочтительно от 0,001 до 0,1% (мас./об.).

Неионогенное поверхностно-активное вещество может быть включено при необходимости в состав водного офтальмологического раствора настоящего изобретения. На неионогенное поверхностно-активное вещество не налагаются особые ограничения при условии, что оно входит в пределы допусти-

мого в качестве фармацевтического средства, и его примеры включают в себя полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтилен-сорбитановые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, полиоксиэтилен-полиоксипропилен-гликоли и сложные эфиры жирных кислот сахарозы. Примеры полиоксиэтиленовых сложных эфиров жирных кислот включают в себя полиоксил-40-стеарат, примеры полиоксиэтилен-сорбитановых сложных эфиров жирных кислот включают в себя полисорбат-80, полисорбат-60, полисорбат-40, монолаурат полиоксиэтилен-сорбитана, триолеат полиоксиэтилен-сорбитана и полисорбат-65, примеры полиоксиэтиленовых производных касторового масла включают в себя полиоксиэтилен-(10)-гидрированное касторовое масло, полиоксиэтилен-(40)-гидрированное касторовое масло, полиоксиэтилен-(50)-гидрированное касторовое масло, полиоксиэтилен-(60)-гидрированное касторовое масло, полиоксил-5-касторовое масло, полиоксил-9-касторовое масло, полиоксил-15-касторовое масло, полиоксил-35-касторовое масло и полиоксил-40-касторовое масло, и примеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен-гликолей включают в себя полиоксиэтилен-(160)-полиоксипропилен-(30)-гликоль, полиоксиэтилен-(42)-полиоксипропилен-(67)-гликоль, полиоксиэтилен-(54)-полиоксипропилен-(39)-гликоль, полиоксиэтилен-(196)-полиоксипропилен-(67)-гликоль и полиоксиэтилен-(20)-полиоксипропилен-(20)-гликоль.

В настоящем изобретении примером неионогенного поверхностно-активного вещества является полиоксиэтилен-сорбитановый сложный эфир жирной кислоты и предпочтительно полисорбат-80, полисорбат-60, полисорбат-40, монолаурат полиоксиэтилен-сорбитана, триолеат полиоксиэтилен-сорбитана или полисорбат-65 и особенно предпочтительно полисорбат-80.

Кроме того, можно использовать один тип данных неионогенных поверхностно-активных веществ в одиночку, либо произвольным образом можно комбинировать и использовать два или более типов.

Хотя концентрация неионогенного поверхностно-активного вещества в настоящем офтальмологическом растворе составляет, например, от 0,0001 до 10% (мас./об.), она предпочтительно составляет от 0,0005 до 1% (мас./об.) и особенно предпочтительно от 0,0005 до 0,1% (мас./об.).

Фармацевтически приемлемая добавка может быть добавлена при необходимости к настоящему офтальмологическому раствору, используя общепринятую технологию, и, например, буферные агенты, такие как фосфат натрия, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия, ацетат натрия или  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота, или изотонические агенты, такие как хлорид натрия, хлорид калия или концентрированный глицерин, могут быть выбраны и добавлены при необходимости.

Хотя требуется лишь чтобы pH настоящего офтальмологического раствора находился в диапазоне, допустимом для офтальмологических препаратов, обычно pH предпочтительно находится в диапазоне от 4 до 8. Регулятор pH, такой как соляная кислота или гидроксид натрия, можно надлежащим образом добавлять к настоящему офтальмологическому раствору.

Настоящий офтальмологический раствор можно также использовать при ношении мягкой контактной линзы в качестве офтальмологического раствора для мягкой контактной линзы. Примеры мягких контактных линз включают в себя контактные линзы, имеющие в качестве основного своего компонента гидроксипропилметакрилат, и контактные линзы из силиконового гидрогеля.

На тип мягкой контактной линзы, на применение с которой рассчитан настоящий офтальмологический раствор, не налагаются особые ограничения, и речь может идти об ионных или неионных или гидратированных или негидратированных мягких контактных линзах. Например, настоящий офтальмологический раствор можно использовать применительно к повторно используемым контактным линзам, контактным линзам однодневного использования, контактными линзами для ношения в течение недели, контактными линзами для ношения в течение двух недель и ко всем другим мягким контактными линзами, доступными в настоящее время на рынке, или мягкими контактными линзами, которые будут доступны на рынке в будущем.

Хотя применение настоящего офтальмологического раствора может быть надлежащим образом изменено в соответствии с дозированной формой, тяжестью симптомов, возрастом и массой тела пациента, которому он подлежит введению, и по усмотрению врача, в случае, например, выбора глазных капель в качестве дозированной формы глазные капли вводят местно в глаза от 1 до 10 раз в сутки, предпочтительно от 2 до 8 раз в сутки и предпочтительнее от 4 до 6 раз в сутки.

Сухой глаз определяют как хроническое заболевание слезного и кератоконъюнктивального эпителия, вызываемое различными факторами, которое связано глазным дискомфортом и нарушениями зрения, и сухой кератоконъюнктивит (KCS) включают в термин сухой глаз. В настоящем изобретении начало симптомов сухого глаза, вызываемое ношением мягких контактных линз, включают в термин сухой глаз.

Симптомы сухого глаза включают в себя субъективные симптомы, такие как сухость глаз, глазной дискомфорт, усталость глаз, тяжесть в глазах, светобоязнь, боль в глазах или нечеткость зрения (затуманенность), а также объективные симптомы, такие как гиперемия или кератоконъюнктивальные эпителиальные нарушения.

Хотя существует множество аспектов причин сухого глаза, которые неясны, известные примеры его причин включают синдром Шергена; врожденную алакремию; саркоидоз; реакцию трансплантат против хозяина (GVHD), связанную с трансплантацией костного мозга; глазной пемфигоид; синдром Стивенса-

Джонсона; непроходимость слезоотводящих путей, вызванную трахомой или т.п.; диабет; снижение рефлекторного слезоотделения, вызванное рефракционной хирургией роговицы (кератомилез in situ с лазерным воздействием (LASIK)), или т.п.; дисфункцию мейбомиевых желез; уменьшение маслянистого слоя, вызванное блефаритом, или т.п.; неполное мигание или неполное смыкание век, вызванное экзофтальмом, лагофтальмом, или т.п.; снижение секреции муцина бокаловидными клетками; работу с терминалом визуального отображения (VDT) и т.д.

Настоящий офтальмологический раствор может быть использован для предотвращения и/или лечения сухого глаза.

В настоящем изобретении предотвращение и/или лечение сухого глаза определяют как предотвращение и/или лечение или ослабление патологических симптомов и/или явлений, связанных с сухим глазом, и оно относится не только к предотвращению и/или лечению или ослаблению субъективных симптомов, таких как сухость глаз, глазной дискомфорт, усталость глаз, тяжесть в глазах, светобоязнь, боль в глазах или нечеткость зрения (затуманенность), которые связаны с сухим глазом, но также включает в себя предотвращение и/или лечение или ослабление гиперемии, связанной с сухим глазом, кератоконъюнктивальных эпителиальных нарушений или т.п. Кроме того, предотвращение и/или лечение сухого глаза включает в себя предотвращение и/или лечение или ослабление симптомов сухого глаза путем улучшения стабильности слезной пленки в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. Более того, предотвращение и/или лечение или ослабление симптомов сухого глаза относится к предотвращению и/или лечению или ослаблению симптомов сухого глаза, вызванных обострением, причиной которого является ношение мягких контактных линз пациентом с сухим глазом, и предотвращение и/или лечение или ослабление симптомов сухого глаза, вызванных ношением мягких контактных линз самим по себе.

В настоящем изобретении улучшение стабильности слезной пленки относится к качественному или количественному улучшению слезной жидкости. Более того, стабильность слезной пленки может быть подтверждена измерением времени разрыва слезной пленки (BUT). BUT, измеренное в более естественном состоянии без применения нагрузки в форме раствора красителя и тому подобное, называют неинвазивным временем разрыва слезной пленки (NIBUT).

В настоящем изобретении предотвращение и/или лечение сухости глаза или глазного дискомфорта в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы относится к предотвращению или лечению сухости глаза или глазного дискомфорта, связанных с дестабилизацией слезной пленки, вызванной ношением мягких контактных линз, или предотвращению или лечению сухости глаза или глазного дискомфорта, вызванных кератоконъюнктивальными эпителиальными нарушениями, относимых за счет вышеупомянутой дестабилизации.

#### Примеры

Хотя нижеследующее указывает на результаты испытания на эффективность консерванта, испытания по оценке предотвращения деформации мягких контактных линз, испытания на цитотоксичность с использованием эпителиальных клеток роговицы и испытания по оценке эффекта увеличения NIBUT, данные примеры приведены с целью улучшения понимания настоящего изобретения и не предназначены ограничивать объем настоящего изобретения. Более того, CL представляет собой сокращение для контактных линз, тогда как SCL представляет собой сокращение для мягких контактных линз.

Тестовый пример 1. Испытание на эффективность консерванта.

Испытание на эффективность консерванта осуществляли для офтальмологических растворов с 1 по 6, имеющих композиции, показанные в табл. 1.

Получение образцов.

Офтальмологический раствор 1.

Офтальмологический раствор 1 получали согласно композиции, показанной в табл. 1. Конкретнее, диквафозол-натрий (3 г), гидрат гидрофосфата натрия (0,2 г), хлорид натрия (0,39 г), хлорид калия (0,15 г), гидрат эдетата натрия (0,01 г), полисорбат-80 (0,0005 г) и глюконат хлоргексидина (0,002 г) растворяли в воде и доводили до конечного объема 100 мл с последующим добавлением регулятора pH для установления pH 7,2.

Офтальмологические растворы 2-6.

Каждый из офтальмологических растворов из группы офтальмологических растворов с 2 по 6 получали аналогично офтальмологическому раствору 1 в соответствии с рецептурами, показанными в табл. 1.

Таблица 1

(Единицы: г/100 мл)

	Офтальмологический раствор 1	Офтальмологический раствор 2	Офтальмологический раствор 3	Офтальмологический раствор 4	Офтальмологический раствор 5	Офтальмологический раствор 6
Диквафозол-натрий	3	3	3	3	3	3
Гидрат гидрофосфата натрия	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Хлорид натрия	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39
Хлорид калия	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Гидрат эдетата натрия	0,01	0,01	0,01	0,01	0,007	0,01
Полисорбат-80	0,0005	0,0005	0,0005	-	-	-
Глюконат хлоргексидина	0,002	0,0025	0,002	0,0025	0,002	0,002
pH	7,2	7,5	7,8	7,5	7,2	7,2

**Метод испытания.**

Испытание на эффективность консерванта осуществляли в соответствии с методом испытания на эффективность консерванта, приведенном в 16 издании Фармакопеи Японии. Для данного испытания использовали следующие тест-микробы: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Candida albicans* (*C. albicans*) и *Aspergillus brasiliensis* (*A. brasiliensis*).

**Результаты испытания.**

Результаты испытания показаны в табл. 2.

Таблица 2

	Офтальмологический раствор 1	Офтальмологический раствор 2	Офтальмологический раствор 3	Офтальмологический раствор 4	Офтальмологический раствор 5	Офтальмологический раствор 6
<i>E. coli</i> 2 недели	>4,3	>5,6	>4,3	>5,7	>4,6	>4,3
<i>E. coli</i> 4 недели	>4,3	>5,6	>4,3	>5,7	>4,6	>4,3
<i>P. aeruginosa</i> 2 недели	>4,7	>5,8	>4,7	>5,6	>4,6	>4,7
<i>P. aeruginosa</i> 4 недели	>4,7	>5,8	>4,7	>5,6	>4,6	>4,7
<i>S. aureus</i> 2 недели	>4,9	>6,0	>4,9	>5,6	>4,5	>4,9
<i>S. aureus</i> 4 недели	>4,9	>6,0	>4,9	>5,6	>4,5	>4,9
<i>C. albicans</i> 2 недели	>4,5	>5,7	>4,5	>5,4	>4,5	4,5
<i>C. albicans</i> 4 недели	>4,5	>5,7	>4,5	>5,4	>4,5	>4,5

<i>A. brasiliensis</i> 2 недели	1,7	1,3	1,7	1,0	0,7	1,4
4 недели	2,4	1,7	2,5	1,7	0,9	1,5
Оценка (Фармакопея Японии)	Приемлемо	Приемлемо	Приемлемо	Приемлемо	Приемлемо	Приемлемо

Более того, результаты испытания в табл. 2 указывают на степень, в которой число жизнеспособных организмов уменьшалось во время проведения испытания в сравнении с числом инокулированных организмов в выражении на логарифм уменьшения, и, например, значение "1" указывает на то, что число жизнеспособных организмов во время проведения испытания уменьшалось на 10%.

Как представлено в табл. 2, было показано, что офтальмологические растворы с 1 по 6 являются приемлемыми, если основываться на стандартах испытания на эффективность консерванта, изложенных в Фармакопее Японии.

Обсуждение.

На основе вышеприведенных результатов было показано, что настоящий офтальмологический раствор обладает превосходной эффективностью консерванта.

Тестовый пример 2. Испытание по оценке предотвращения деформации для мягких контактных линз.

Эффекты в отношении мягких контактных линз исследовали, используя офтальмологический раствор 4.

Получение образцов.

Офтальмологический раствор 4 получали аналогично тому, как офтальмологический раствор 1 в соответствии с композицией, показанной в табл. 1.

Метод испытания.

Контактные линзы, соответствующие группе IV классификации контактных линз FDA, показанные в табл. 3 (контактные линзы Acuvue® 2-недельного ношения), погружали в офтальмологический раствор 4 на 24 ч с последующим расчетом изменений диаметра и базовой кривой до и после погружения, чтобы исследовать удовлетворяются ли оценочные критерии, показанные в нижеследующей табл. 4. Кроме того, свойства каждой из контактных линз исследовали после завершения испытания. Более того, оценочные критерии устанавливали, основываясь на стандартах для контактных линз для коррекции зрения согласно Министерскому уведомлению № 349 Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения (5 октября, 2001).

Таблица 3

Классификация <sup>1)</sup>	Свойства
Группа I	Содержание влаги менее 50%, неионогенное
Группа II	Содержание влаги 50% или более, неионогенное
Группа III	Содержание влаги менее 50%, ионогенное
Группа IV	Содержание влаги 50% или более, ионогенное

<sup>1)</sup> Классификация Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA)

Оценочные критерии.

Таблица 4

Диаметр	Допуск $\pm 0,20$ мм от указанного диаметра
Базовая кривая	Допуск $\pm 0,20$ мм от указанной базовой кривой
Свойства	Отсутствие внутренних пузырьков воздуха, примесей, изменения окраски, дефектов поверхности и неровностей поверхности, присутствие гладко закругленных краев

Результаты.

Результаты показаны в табл. 5.

Таблица 5

Параметр	Результат
Диаметр (мм)	+0,02
Базовая кривая (мм)	+0,02
Свойства	Без изменения
Оценка	Удовлетворяет стандартам

Как показано в табл. 5, контактная линза удовлетворяла оценочным критериям после погружения в течение продолжительного периода времени. Соответственно, было показано, что офтальмологический раствор 4 предотвращает деформацию мягких контактных линз.

Обсуждение.

Согласно вышеприведенным результатам, поскольку настоящий офтальмологический раствор предотвращает деформацию мягких контактных линз, его можно использовать с мягкими контактными линзами.

Тестовый пример 3. Испытание на цитотоксичность с использованием эпителиальных клеток роговицы.

Испытание на цитотоксичность с использованием эпителиальных клеток роговицы осуществляли для исследования эффектов настоящего офтальмологического раствора на эпителиальные клетки роговицы.

Получение образцов.

Офтальмологические растворы 7, 8, 9 и 10 получали аналогично офтальмологическому раствору 1 в соответствии с композициями, показанными в табл. 6.

Таблица 6

(Единицы: г/100 мл)

	Офтальмологический раствор 7	Офтальмологический раствор 8	Офтальмологический раствор 9	Офтальмологический раствор 10
Диквафозол-натрий	3	-	3	-
Гидрат гидрофосфата натрия	0,2	0,2	0,2	0,2
Хлорид натрия	0,39	0,39	0,41	0,41
Хлорид калия	0,15	0,15	0,15	0,15
Гидрат эдетата натрия	0,01	0,01	0,01	0,01
Хлорид бензалкония <sup>1)</sup>	-	-	0,002	0,002
Глюконат хлоргексидина	0,0025	0,0025	-	-
pH	7,5	7,5	7,5	7,5

<sup>1)</sup> ВАК, химическая структурная формула  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2C_{12}H_{25}]Cl$

Метод испытания.

Иммортализованные человеческие эпителиальные клетки роговицы SV40 (HCE-T: Riken, Biore-source Center, Cell № RCB2280) инокулировали в 96-луночный планшет ( $1 \times 10^4$  клеток/луночка) и культивировали в течение 1 суток в среде D-MEM/F12, содержащей 10% FBS. На следующий день среду заменяли на офтальмологический раствор 7, офтальмологический раствор 8, офтальмологический раствор 9 или офтальмологический раствор 10 с последующим культивированием вышеупомянутых эпителиальных клеток роговицы в течение 15 мин. Жизнеспособность клеток (эквивалент поглощения при 490 нм) измеряли, используя набор для анализа Cell Proliferation Assay Kit (Promega Corp., каталожный № G3580).

Результаты.

Результаты испытания показаны на фиг. 1.

Как ясно из фиг. 1, офтальмологический раствор диквафозола, содержащий глюконат хлоргексидина (офтальмологический раствор 7), демонстрировал более высокую степень жизнеспособности клеток в случае культивированных иммортализованных человеческих эпителиальных клеток роговицы, чем офтальмологические растворы, содержащие ВАК (офтальмологические растворы 9 и 10) и офтальмологический раствор, содержащий хлоргексидин, но не содержащий диквафозол или его соль (офтальмологический раствор 8).

Обсуждение.

Поскольку настоящий офтальмологический раствор демонстрирует более высокую степень жизнеспособности клеток в случае культивированных иммортализованных человеческих эпителиальных клеток роговицы, он в высокой степени безопасен по отношению к живому организму и, в частности, к кератоконъюнктивальному эпителию и подходит для применения в случае таких заболеваний, как сухой глаз, при котором кератоконъюнктивальный эпителий нестабилен.

Тестовый пример 4. Оценочное испытание 1 на эффект увеличения NIBUT.

Значения NIBUT содержащего диквафозол офтальмологического раствора оценивали для глаз, в которых стабильность слезной пленки уменьшалась в результате ношения мягких контактных линз.

Получение образца.

Офтальмологический раствор 4 получали аналогично офтальмологическому раствору 1 в соответствии с композицией, показанной в табл. 1.

Метод испытания.

Значения NIBUT до и 15, 30, 45 и 60 мин после нанесения офтальмологического раствора 4 (20 мкл/глаз) измеряли для глаз макак-крабоедов, имеющих мягкие контактные линзы (наименование продукта: Menicon Soft MA®), с помощью системы исследования сухого глаза (DR-1, Kowa Co., Ltd.). Слезозамещающий раствор (наименование продукта: Soft Santia®) использовали в качестве контроля (N=10-11 глаз).

Результаты.

Результаты испытания показаны на фиг. 2. Как ясно из фиг. 2, когда офтальмологический раствор 4 наносили на глаза, имеющие мягкие контактные линзы, наблюдали значительное увеличение в значениях NIBUT по сравнению с состоянием до нанесения во всех точках измерения вплоть до 60 мин после нанесения. С другой стороны, для глаз, на которые наносили слезозамещающий раствор, не наблюдали увеличения NIBUT.

Обсуждение.

На основе вышеприведенных результатов было показано, что настоящий офтальмологический раствор устраняет уменьшение стабильности слезной пленки, вызванное ношением мягких контактных линз. Данный эффект настоящего офтальмологического раствора был выражен даже в сравнении со слезозамещающим раствором, обычно используемым для лечения сухого глаза. Соответственно, настоящий офтальмологический раствор подходит для применения для предотвращения и/или лечения сухого глаза в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. Кроме того, настоящий офтальмологический раствор также подходит для применения для предотвращения и/или лечения сухости глаза и/или глазного дискомфорта в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы.

Тестовый пример 5. Оценочное испытание 2 на эффект увеличения NIBUT.

Значения NIBUT содержащего диквафозол офтальмологического раствора оценивали для глаз, в которых стабильность слезной пленки уменьшалась в результате ношения мягких контактных линз.

Получения образца.

Офтальмологический раствор 4 получали аналогично офтальмологическому раствору 1 в соответствии с композицией, показанной в табл. 1.

Метод испытания.

Значения NIBUT до и 5, 15, 30, 45 и 60 мин после нанесения офтальмологического раствора 4 (20 мкл/глаз) измеряли для глаз макак-крабоедов, имеющих мягкие контактные линзы (наименование продукта: Menicon Soft MA®), с помощью системы исследования сухого глаза (DR-1, Kowa Co., Ltd.).

Слезозамещающий раствор (наименование продукта: Soft Santia®) и гиалуронат натрия (наименование продукта: офтальмологический раствор Hyalein® Mini Ophthalmic Solution 0,1%) использовали в качестве контроля (N=11 глаз).

Результаты.

Результаты испытания показаны на фиг. 3. Как ясно из фиг. 3, когда офтальмологический раствор 4 наносили на глаза, имеющие мягкие контактные линзы, наблюдали значительное увеличение в значениях NIBUT по сравнению с состоянием до нанесения во всех точках измерения вплоть до 60 мин после нанесения. С другой стороны, для глаз, на которые наносили слезозамещающий раствор, не наблюдали увеличения NIBUT. Кроме того, хотя увеличение в NIBUT наблюдали в точке 5 мин после нанесения в глаза, в которые вводили гиалуронат натрия, его увеличивающий эффект был меньше, чем таковой офтальмологического раствора 4, и увеличение в NIBUT не наблюдали в точке 15 мин после нанесения и далее.

Обсуждение.

На основе вышеприведенных результатов было показано, что настоящий офтальмологический раствор устраняет уменьшение стабильности слезной пленки, вызванное ношением мягких контактных линз. Данный эффект настоящего офтальмологического раствора был выражен даже в сравнении со слезозаменяющим раствором и содержащим гиалуронат натрия офтальмологическим раствором, обычно используемыми для лечения сухого глаза. Соответственно, настоящий офтальмологический раствор подходит для применения для предотвращения и/или лечения сухого глаза в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. Кроме того, настоящий офтальмологический раствор также подходит для применения для предотвращения и/или лечения сухости глаза и/или глазного дискомфорта в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы.

Тестовый пример 6. Сравнительное испытание эффекта увеличения NIBUT.

Сравнительное исследование значений NIBUT проводили между настоящим офтальмологическим раствором и офтальмологическим раствором, содержащим ВАК (офтальмологическим раствором, содержащим диквафозол-натрий и ВАК), для глаз, в которых стабильность слезной пленки уменьшалась в результате ношения мягких контактных линз.

Получение образцов.

Офтальмологический раствор 4 получали аналогично офтальмологическому раствору 1 в соответствии с композицией, показанной в табл. 1.

Кроме того, для использования в качестве сравнительного примера получали офтальмологический раствор 11, содержащий ВАК вместо глюконата хлоргексидина офтальмологического раствора 4.

Конкретнее, диквафозол-натрий (3 г), гидрат гидрофосфата натрия (0,2 г), хлорид натрия (0,41 г), хлорид калия (0,15 г) и ВАК (0,0075 г) растворяли в воде и доводили до конечного объема 100 мл с последующим добавлением регулятора pH для установления pH 7,5. Офтальмологический раствор 4 и офтальмологический раствор 11 представляют собой офтальмологические растворы, которые оба содержат одинаковые концентрации активного ингредиента (диквафозола-натрия). Кроме того, офтальмологический раствор 4 и офтальмологический раствор 11 представляют собой офтальмологические растворы, которые оба отвечают стандартам испытания на эффективность консерванта согласно Фармакопее Японии и обладают эквивалентной эффективностью консерванта.

Метод испытания.

Значения NIBUT до и 30 мин после нанесения офтальмологического раствора 4 или офтальмологического раствора 11 (20 мкл/глаз) измеряли для глаз макак-крабоедов, имеющих мягкие контактные линзы (наименование продукта: Menicon Soft MA®), с помощью системы исследования сухого глаза (DR-1, Kowa Co., Ltd.) (N=11 глаз).

Результаты.

Результаты испытания показаны в табл. 7.

Таблица 7

	Офтальмологический раствор 4	Офтальмологический раствор 11
NIBUT перед нанесением (сек)	3,40	3,39
NIBUT 30 после нанесения (сек)	8,20	6,25

В результате измерения и сравнения значений NIBUT до и 30 мин после нанесения настоящего офтальмологического раствора (офтальмологический раствор 4) или содержащего ВАК офтальмологического раствора (офтальмологический раствор 11), которые отвечают стандартам испытания на эффективность консерванта согласно Фармакопее Японии и обладают эквивалентной эффективностью консерванта, было показано, что настоящий офтальмологический раствор обладает более высоким эффектом увеличения NIBUT, чем содержащий ВАК офтальмологический раствор.

Обсуждение.

На основе вышеприведенных результатов было показано, что настоящий офтальмологический раствор в большей степени, чем офтальмологический раствор, содержащий ВАК, устраняет уменьшение стабильности слезной пленки, вызванное ношением мягких контактных линз.

Примеры препаратов.

Хотя ниже приведено более подробное описание препаратов настоящего изобретения посредством указания на его примеры, настоящее изобретение не ограничено данными примерами препаратов.

## Пример рецептуры 1.

## Офтальмологический раствор (3% (мас./об.))

В 100 мл	
Диквафозол-натрия	3 г
Гидрат гидрофосфата натрия	0,1-0,5 г
Хлорид натрия	0,01-1 г
Хлорид калия	0,01-1 г
Гидрат эдетата натрия	0,0001-0,1 г
Глюконат хлоргексидина	0,0001-0,1 г
Стерильная очищенная вода	сколько требуется

Диквафозол-натрий и другие ингредиенты, перечисленные выше, прибавляют к стерильной очищенной воде и их смешивают в достаточной степени, так что может быть получен офтальмологический раствор.

## Пример рецептуры 2.

## Офтальмологический раствор (3% (мас./об.))

В 100 мл	
Диквафозол-натрия	3 г
Гидрат гидрофосфата натрия	0,1-0,5 г
Хлорид натрия	0,01-1 г
Хлорид калия	0,01-1 г
Гидрат эдетата натрия	0,0001-0,1 г
Глюконат хлоргексидина	0,0001-0,1 г
Полисорбат-80	0,0001-0,1 г
Стерильная очищенная вода	сколько требуется

Диквафозол-натрий и другие ингредиенты, перечисленные выше, прибавляют к стерильной очищенной воде и их смешивают в достаточной степени, так что может быть получен офтальмологический раствор.

**Промышленная применимость**

Настоящий офтальмологический раствор обладает превосходной эффективностью консерванта. Более того, поскольку настоящий офтальмологический раствор предотвращает деформацию мягких контактных линз, его можно использовать с мягкими контактными линзами. Кроме того, настоящий офтальмологический раствор демонстрирует более высокий уровень жизнеспособности клеток для культивируемых иммортализованных человеческих эпителиальных клеток роговицы, чем офтальмологические растворы, содержащие ВАК, и офтальмологические растворы, содержащие хлоргексидин, но не содержащие диквафозол или его соль. Соответственно, настоящий офтальмологический раствор является в высокой степени безопасным в отношении живого организма и, в частности, кератоконъюнктивального эпителия и подходит для применения при таких заболеваниях, как сухой глаз, при котором кератоконъюнктивальный эпителий нестабилен. Кроме того, настоящий офтальмологический раствор значительно увеличивает NIBUT в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. С другой стороны, данный эффект не наблюдается со слезозаменяющими растворами. А именно, настоящий офтальмологический раствор стабилизирует слезную пленку в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. Поскольку начало и/или обострение симптомов сухого глаза, вызываемых ношением мягких контактных линз, связывается с уменьшением стабильности слезной пленки, стабилизация слезной пленки настоящим офтальмологическим раствором полезна для предотвращения и/или лечения сухого глаза в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы. Кроме того, настоящий офтальмологический раствор также полезен для предотвращения и/или лечения сухости глаза и/или глазного дискомфорта в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

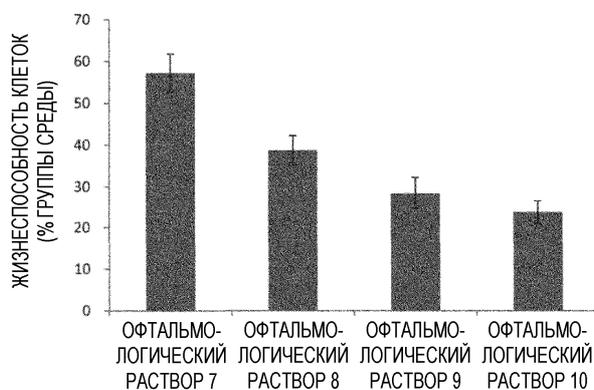
1. Водный офтальмологический раствор, содержащий диквафозол или его соль в концентрации от 0,1 до 10% (мас./об.) и хлоргексидин в концентрации от 0,001 до 0,005% (мас./об.).
2. Водный офтальмологический раствор по п.1, где хлоргексидин представляет собой глюконат хлоргексидина.
3. Водный офтальмологический раствор по п.1 или 2, где концентрация диквафозола или его соли в офтальмологическом растворе составляет 3% (мас./об.).
4. Водный офтальмологический раствор по любому из пп.1-3, дополнительно содержащий желати-

рующий агент.

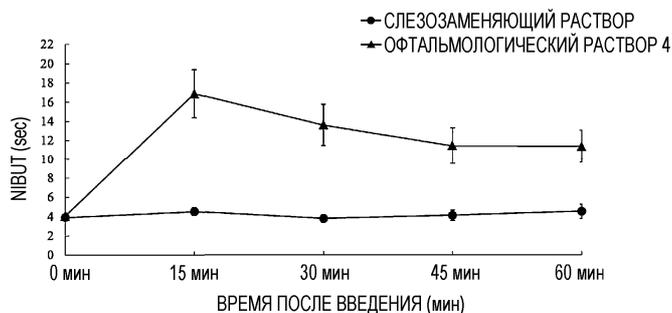
5. Водный офтальмологический раствор по п.4, где хелатирующий агент представляет собой эдетовую кислоту или ее соль.

6. Водный офтальмологический раствор по любому из пп.1-5, который предназначен для предотвращения и/или лечения сухого глаза в случае глаза при ношении мягкой контактной линзы.

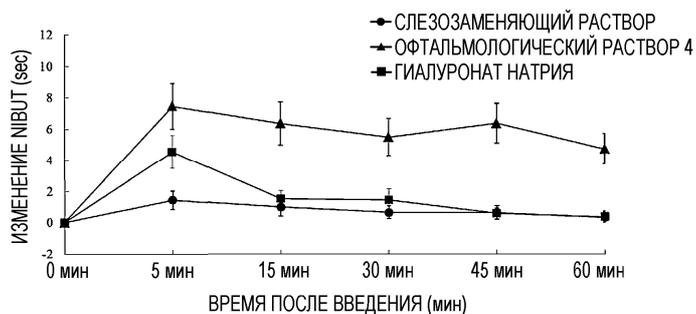
7. Водный офтальмологический раствор по п.6, где мягкая контактная линза представляет собой контактную линзу из силиконового гидрогеля.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2