

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092030 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.11.16(22) Дата подачи заявки  
2019.02.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/7072* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 47/32* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2017.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)  
*A61K 47/42* (2017.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)

## (54) ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ДИКВАФОЗОЛ И КАТИОННЫЙ ПОЛИМЕР

(31) 2018-035578

(32) 2018.02.28

(33) JP

(86) PCT/JP2019/007542

(87) WO 2019/168023 2019.09.06

(71) Заявитель:  
САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)

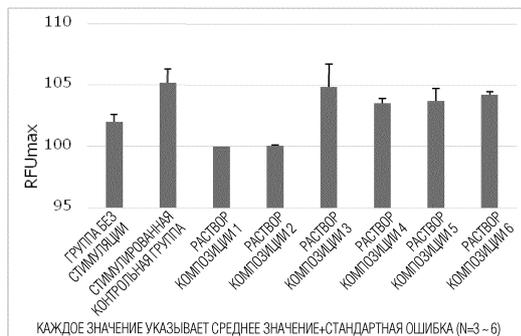
(72) Изобретатель:

Такахаси Киохей, Асада Хироюки,  
Камимура Асука, Морисима Кендзи,  
Момакава Юсуке, Эндо Кенити (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлена офтальмологическая композиция, включающая диквафозол или его соль и катионный полимер, при этом катионный полимер представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, катионного (мет)акрилатного сополимера, катионного силиконового полимера, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида, катионного гидролизованного кератина, катионного гидролизованного шелка, катионного гидролизованного коллагена, катионного гидролизованного казеина, катионного гидролизованного соевого белка, катионного сополимера винилпирролидона, поливинилпирролидона, гомополимера диметилдиакриламмонийхлорида, сополимера адипиновой кислоты и диметиламиногидроксипропилдиэтилентриамина, сополимера адипиновой кислоты и эпоксипропилдиэтилентриамина и сополимера акриламида- $\beta$ -метакрилоилоксипропилдиметиламмонийметилсульфата.



A1

202092030

202092030

A1

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-564005EA/026

## **ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ДИКВАФОЗОЛ И КАТИОННЫЙ ПОЛИМЕР**

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[0001] Настоящее изобретение относится к офтальмологической композиции, включающей диквафозол или его соль и катионный полимер.

### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0002] Диквафозол является агонистом пуриноцептора, который имеет название Р<sup>1</sup>,Р<sup>4</sup>-ди(уридин-5')тетрафторфосфат или Ur4U, обладает действием, способствующим секреции слезы, и используется для лечения сухости глаз в виде офтальмологического раствора, содержащего тетранатриевую соль диквафозола в концентрации 3% (масс/об) (название продукта: Diquas (зарегистрированный товарный знак) Офтальмологический раствор 3%) (PTL 1 и NPL 1). Тетранатриевая соль диквафозола чрезвычайно легко растворяется в воде, офтальмологический раствор 3% Diquas (зарегистрированный товарный знак) представляет собой бесцветные и прозрачные стерильные водные глазные капли (NPL 1).

[0003] С другой стороны, катионный полимер относится к полимеру, содержащему один или несколько заместителей, которые превращаются в катионы, когда полимер растворяется в воде. Катионный полимер используют в различных применениях. Например, выложенная публикация патента Японии № 2006-321757 (PTL 2) описывает, что катионный полимер проявляет профилактический эффект против ощущения скрипа, ощущения липкости и спутывания в то время, когда волосы влажные, то есть на стадии, которая начинается при смывании моющего средства по уходу за волосами, проходит обработку шампунем и т.д. и заканчивается сушкой волос, и катионный полимер также способствует эффекту придания блеска, мягкости, гладкости, ощущения влажности, легкости укладки и т.п. волосам при сушке.

[0004] Поливинилпирролидон, который представляет собой тип катионного полимера, используют, например, в качестве суспендирующего агента или солюбилизующего агента для труднорастворимых соединений в области офтальмологических композиций (PTL 3).

### **ПЕРЕЧЕНЬ ССЫЛОЧНЫХ ДОКУМЕНТОВ**

#### **ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

[0005] PTL 1: Патент Японии № 3652707

PTL 2: Выложенная публикация патента Японии № 2006-321757

PTL 3: Выложенная публикация патента Японии № H01-294620

#### **НЕПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

[0006] NPL 1: Инструкция по применению офтальмологического раствора 3% Diquas (зарегистрированный товарный знак)

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

## ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

[0007] Целью настоящего изобретения является открытие новой офтальмологической композиции, включающей диквафозол или его соль.

## РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

[0008] Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования, и в результате была найдена офтальмологическая композиция, включающая диквафозол или его соль и катионный полимер, где катионный полимер представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, катионного (мет)акрилатного сополимера, катионного силиконового полимера, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида, катионного гидролизованного кератина, катионного гидролизованного шелка, катионного гидролизованного коллагена, катионного гидролизованного казеина, катионного гидролизованного соевого белка, катионного винилпирролидинового сополимера, поливинилпирролидона, гомополимера диметилдиакриламмонийхлорида, сополимера адипиновой кислоты и диметиламиногидроксипропилдиэтилентриамина, сополимера адипиновой кислоты и эпоксипропилдиэтилентриамина и сополимера акриламида- $\beta$ -метакрилоилоксиэтилтриметиламмонийметилсульфата, при этом было обнаружено, что офтальмологическая композиция обладает сильным действием по увеличению объема слезной жидкости, и что катионный полимер оказывает эффект метаболической стабильности на диквафозол и его соль. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что офтальмологическая композиция, включающая диквафозол или его соль и поливинилпирролидон, который является типом катионного полимера, не проявляет нейростимулирующих свойств, позволяет улучшить ощущение от вливания офтальмологического раствора и обладает сильным действием по увеличению объема слезной жидкости. В дальнейшем каждую из этих композиций также называют "композиция по изобретению". Таким образом, настоящее изобретение относится к следующему.

[0009] Композиция по изобретению представляет собой офтальмологическую композицию, включающую диквафозол или его соль и катионный полимер, при этом катионный полимер представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, катионного (мет)акрилатного сополимера, катионного силиконового полимера, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида, катионного гидролизованного кератина, катионного гидролизованного шелка, катионного гидролизованного коллагена, катионного гидролизованного казеина, катионного гидролизованного соевого белка, катионного сополимера винилпирролидона, поливинилпирролидона, гомополимера диметилдиакриламмонийхлорида, сополимера адипиновой кислоты и диметиламиногидроксипропилдиэтилентриамина, сополимера адипиновой кислоты и эпоксипропилдиэтилентриамина и сополимера акриламида- $\beta$ -метакрилоилоксиэтилтриметиламмонийметилсульфата.

[0010] В композиции по изобретению катионный полимер предпочтительно

представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида и поливинилпирролидона.

[0011] В композиции по изобретению катионный полимер предпочтительно представляет собой поливинилпирролидон.

[0012] Предпочтительно, композиция по изобретению включает поливинилпирролидон, имеющий значение  $K$ , равное 17 или более.

Предпочтительно, композиция по изобретению включает поливинилпирролидон, имеющий значение  $K$ , равное 17-90.

[0013] Предпочтительно, композиция по изобретению включает поливинилпирролидон, имеющий значение  $K$ , равное 30.

Предпочтительно, композиция по изобретению включает поливинилпирролидон, имеющий значение  $K$ , равное 90.

[0014] В композиции по изобретению катионный полимер предпочтительно представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана.

[0015] В композиции по изобретению концентрация катионного полимера предпочтительно составляет от 0,00001 до 10% (масс/об).

[0016] В композиции по изобретению концентрация диквафозола или его соли предпочтительно составляет от 0,0001 до 10% (масс/об).

[0017] В композиции по изобретению концентрация диквафозола или его соли более предпочтительно составляет от 0,01 до 5% (масс/об).

[0018] В композиции по изобретению концентрация диквафозола или его соли еще более предпочтительно составляет 1-5% (масс/об).

[0019] В композиции по изобретению концентрация диквафозола или его соли наиболее предпочтительно составляет 3% (масс/об).

[0020] Композиция по изобретению предпочтительно представляет собой глазные капли.

Композиция по изобретению предпочтительно является водной.

[0021] Композиция по изобретению предпочтительно представляет собой композицию типа суспензии или раствора.

Вязкость композиции по изобретению предпочтительно составляет 1-500 мПа·с при 25°C.

[0022] Вязкость композиции по изобретению более предпочтительно составляет 1-100 мПа·с при 25°C.

В композиции по изобретению соль диквафозола предпочтительно представляет собой диквафозол натрия.

[0023] Композиция по изобретению предпочтительно представляет собой композицию для профилактики или лечения сухости глаз.

Предпочтительно, композицию по изобретению закапывают в глаз 1-6 раз в день в

дозе 1-5 капель каждый раз.

[0024] Более предпочтительно, композицию по изобретению закапывают в глаз 2-4 раза в день по 1 или 2 капли каждый раз.

Еще более предпочтительно, композицию по изобретению закапывают в глаз 3 или 4 раза в день по 1 или 2 капли каждый раз.

[0025] Настоящее изобретение также обеспечивает офтальмологическую композицию, включающую диквафозол или его соль и поливинилпирролидон.

[0026] Предпочтительно, композиция по изобретению включает поливинилпирролидон, имеющий значение К, равное 17 или более.

Предпочтительно, композиция по изобретению включает поливинилпирролидон, имеющий значение К, равное 17-90.

[0027] Предпочтительно, композиция по изобретению включает поливинилпирролидон, имеющий значение К, равное 30.

Предпочтительно, композиция по изобретению включает поливинилпирролидон, имеющий значение К, равное 90.

[0028] Настоящее изобретение также обеспечивает терапевтическое средство для лечения сухости глаз, включающее диквафозол или его соль и катионный полимер. В настоящей заявке катионный полимер представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, катионного (мет)акрилатного сополимера, катионного силиконового полимера, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида, катионного гидролизованного кератина, катионного гидролизованного шелка, катионного гидролизованного коллагена, катионного гидролизованного казеина, катионного гидролизованного соевого белка, катионного сополимера винилпирролидона, поливинилпирролидона, гомополимера диметилдиакриламмонийхлорида, сополимера адипиновой кислоты и диметиламиногидроксипропилдиэтилентриамина, сополимера адипиновой кислоты и эпоксипропилдиэтилентриамина и сополимера акриламида- $\beta$ -метакрилоилоксиэтилтриметиламмонийметилсульфата.

[0029] Настоящее изобретение также обеспечивает терапевтическое средство для лечения сухости глаз, включающее диквафозол или его соль и поливинилпирролидон.

[0030] Настоящее изобретение также обеспечивает способ профилактики или лечения сухости глаз, включающий введение пациенту офтальмологической композиции, включающей диквафозол или его соль и катионный полимер. В настоящей заявке катионный полимер представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, катионного (мет)акрилатного сополимера, катионного силиконового полимера, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида, катионного гидролизованного кератина, катионного гидролизованного шелка, катионного гидролизованного коллагена, катионного гидролизованного казеина, катионного гидролизованного соевого белка, катионного сополимера винилпирролидона, поливинилпирролидона, гомополимера диметилдиакриламмонийхлорида, сополимера

адипиновой кислоты и диметиламиногидроксипропилдиэтилентриамина, сополимера адипиновой кислоты и эпоксипропилдиэтилентриамина и сополимера акриламида- $\beta$ -метакрилоилоксиэтилтриметиламмонийметилсульфата.

[0031] Настоящее изобретение также обеспечивает способ профилактики или лечения сухости глаз, включающий введение пациенту офтальмологической композиции, включающей диквафозол или его соль и поливинилпирролидон.

[0032] Настоящее изобретение также обеспечивает офтальмологическую композицию для применения в профилактике или лечении сухости глаз, при этом офтальмологическая композиция включает диквафозол или его соль и катионный полимер. В настоящей заявке катионный полимер представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, катионного (мет)акрилатного сополимера, катионного силиконового полимера, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида, катионного гидролизованного кератина, катионного гидролизованного шелка, катионного гидролизованного коллагена, катионного гидролизованного казеина, катионного гидролизованного соевого белка, катионного сополимера винилпирролидона, поливинилпирролидона, гомополимера диметилдиакриламмонийхлорида, сополимера адипиновой кислоты и диметиламиногидроксипропилдиэтилентриамина, сополимера адипиновой кислоты и эпоксипропилдиэтилентриамина и сополимера акриламида- $\beta$ -метакрилоилоксиэтилтриметиламмонийметилсульфата.

[0033] Настоящее изобретение также обеспечивает офтальмологическую композицию для применения в профилактике или лечении сухости глаз, при этом офтальмологическая композиция включает диквафозол или его соль и поливинилпирролидон.

[0034] Настоящее изобретение также обеспечивает применение офтальмологической композиции для изготовления лекарственного средства для профилактики или лечения сухости глаз, при этом офтальмологическая композиция включает диквафозол или его соль и катионный полимер. В настоящей заявке катионный полимер представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, катионного (мет)акрилатного сополимера, катионного силиконового полимера, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида, катионного гидролизованного кератина, катионного гидролизованного шелка, катионного гидролизованного коллагена, катионного гидролизованного казеина, катионного гидролизованного соевого белка, катионного сополимера винилпирролидона, поливинилпирролидона, гомополимера диметилдиакриламмонийхлорида, сополимера адипиновой кислоты и диметиламиногидроксипропилдиэтилентриамина, сополимера адипиновой кислоты и эпоксипропилдиэтилентриамина и сополимера акриламида- $\beta$ -метакрилоилоксиэтилтриметиламмонийметилсульфата.

[0035] Настоящее изобретение также обеспечивает применение офтальмологической композиции для изготовления лекарственного средства для

профилактики или лечения сухости глаз, при этом офтальмологическая композиция включает диквафозол или его соль и поливинилпирролидон.

#### ПРЕИМУЩЕСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0036] Как видно из результатов испытаний, описанных ниже, композиция по изобретению обладает сильным действием по увеличению объема слезной жидкости. Кроме того, катионный полимер, содержащийся в композиции по изобретению, оказывает влияние на метаболическую стабильность диквафозола или его соли. Следовательно, ожидают, что композиция по изобретению будет проявлять более сильный терапевтический эффект в отношении сухости глаз по сравнению со случаем, когда в глаза закапывают существующий офтальмологический раствор Diquas (зарегистрированный товарный знак). Существующий офтальмологический раствор Diquas (зарегистрированный товарный знак) необходимо закапывать в глаз 6 раз в день, и некоторые пациенты не могут получить ожидаемый эффект из-за плохого соблюдения режима закапывания. Ожидают, что композиция по изобретению улучшит соблюдение режима закапывания с уменьшенной частотой закапывания при одновременном проявлении достаточного терапевтического эффекта в отношении сухости глаз. Кроме того, существующий офтальмологический раствор Diquas (зарегистрированный товарный знак) содержит тетранатриевую соль диквафозола в концентрации 3% (масс/об), в то время как композиция по изобретению, как ожидают, будет проявлять эквивалентный или более сильный терапевтический эффект на сухость глаз при более низкой концентрации. Офтальмологическая композиция, включающая диквафозол или его соль и поливинилпирролидон, который является типом катионного полимера, не проявляет нейростимулирующего действия и, следовательно, позволяет улучшить ощущение от вливания офтальмологического раствора.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0037] Фиг. 1 представляет график, показывающий максимальную интенсивность флуоресценции (RFU<sub>max</sub>) после добавления диквафозола натрия.

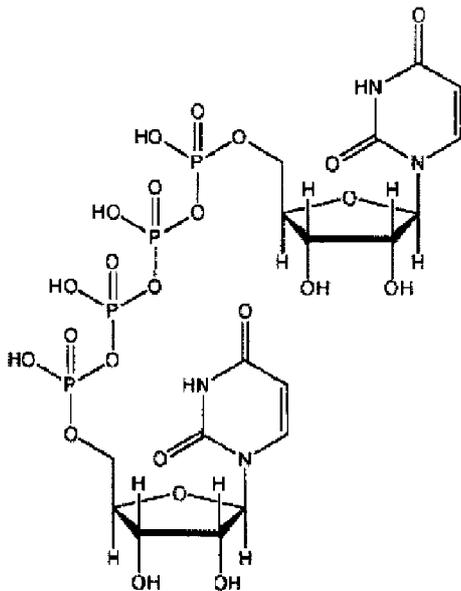
#### ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0038] Настоящее изобретение будет описано более подробно.

Термин "(масс/об) %", в контексте настоящей заявки, означает массу (г) предполагаемого ингредиента, содержащуюся в 100 мл офтальмологической композиции по настоящему изобретению.

[0039] "Диквафозол" представляет собой соединение следующей химической структурной формулы.

[0040] [Формула 1]



[0041] "Соль диквафозола" конкретно не ограничивается, при условии, что она является фармацевтически приемлемой солью, и ее примеры включают соли с металлами, такими как литий, натрий, калий, кальций, магний и цинк; соли с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота и фосфорная кислота; соли с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, винная кислота, адипиновая кислота, глюконовая кислота, глюкогептоновая кислота, глюкуроновая кислота, терефталевая кислота, метансульфоновая кислота, молочная кислота, гиппуровая кислота, 1,2-этансульфоновая кислота, изетионовая кислота, лактобионовая кислота, олеиновая кислота, палмовая кислота, полигалактуроновая кислота, стеариновая кислота, дубильная кислота, трифторметансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, лаурилсульфат, метилсульфат, нафталинсульфоновая кислота и сульфосалициловая кислота; четвертичные аммониевые соли с метилбромидом, метилиодидом и т.д.; соли с ионами галогенов, такими как ионы брома, ионы хлора и ионы йода; соли с аммиаком; и соли с органическими аминами, такими как триэтилендиамин, 2-аминоэтанол, 2,2-иминобис (этанол), 1-дезоксид-1-(метиламино)-2-D-сорбитол, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол, прокаин и N, N-бис(фенилметил)-1,2-этандин.

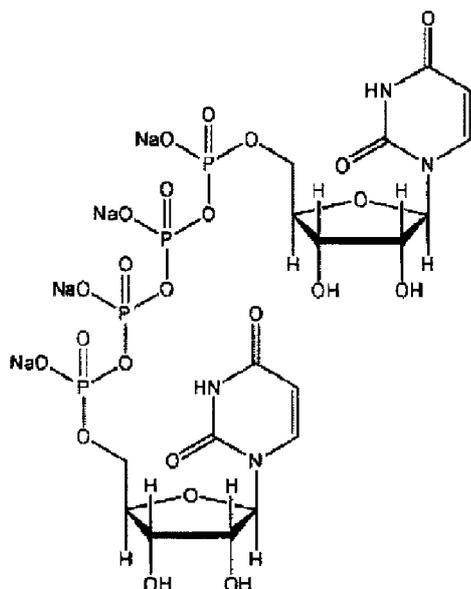
[0042] В настоящем изобретении "диквафозол или его соли" включают гидраты и органические сольваты диквафозола (свободное тело) или его солей.

[0043] Когда "диквафозол или его соли" имеют кристаллические полиморфы и кристаллические полиморфные группы (кристаллические полиморфные системы), кристаллические полиморфы и кристаллические полиморфные группы (кристаллические полиморфные системы) также входят в объем настоящего изобретения. В настоящей заявке кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) означает отдельные кристаллические формы на различных стадиях, где кристаллические формы

изменяются в соответствии с условиями и состояниями изготовления, кристаллизации и хранения кристаллов, а также в процессе осуществления стадий.

[0044] В качестве "диквафозола или его соли" в соответствии с настоящим изобретением предпочтительна натриевая соль диквафозола, и особенно предпочтительна тетранатриевая соль диквафозола следующей химической структурной формулы (далее также называемая просто "диквафозол натрий").

[0045] [Формула 2]



[0046] Диквафозол или его соль можно получить, например, способом, раскрытым в публикации национального патента Японии № 2001-510484.

[0047] Композиция по изобретению может дополнительно содержать активные ингредиенты, отличные от диквафозола или его соли, или может содержать диквафозол или его соль в качестве единственного активного ингредиента.

[0048] Концентрация диквафозола или его соли в композиции по изобретению конкретно не ограничена и составляет, например, предпочтительно 0,0001-10% (масс/об), более предпочтительно 0,001-5% (масс/об), еще более предпочтительно 0,01-5% (масс/об), еще более предпочтительно 0,1-5% (масс/об), еще более предпочтительно 1-5% (масс/об), особенно предпочтительно 3% (масс/об). Более конкретно, концентрация диквафозола или его соли в композиции по изобретению составляет 0,001% (масс/об), 0,002% (масс/об), 0,003% (масс/об), 0,004% (масс/об), 0,005% (масс/об), 0,006% (масс/об), 0,007% (масс/об), 0,008% (масс/об), 0,009% (масс/об), 0,01% (масс/об), 0,02% (масс/об), 0,03% (масс/об), 0,04% (масс/об), 0,05% (масс/об), 0,06% (масс/об), 0,07% (масс/об), 0,08% (масс/об), 0,09% (масс/об), 0,1% (масс/об), 0,2% (масс/об), 0,3% (масс/об), 0,4% (масс/об), 0,5% (масс/об), 0,6% (масс/об), 0,7% (масс/об), 0,8% (масс/об), 0,9% (масс/об), 1% (масс/об), 1,5% (масс/об), 2% (масс/об), 2,5% (масс/об), 3% (масс/об), 3,5% (масс/об), 4% (масс/об), 4,5% (масс/об) или 5% (масс/об).

[0049] В настоящем изобретении "катионный полимер" относится к полимеру,

содержащему один или несколько заместителей, которые превращаются в катионы, когда полимер растворяется в воде.

[0050] Заместители в катионном полимере, которые превращаются в катионы, когда полимер растворяется в воде, конкретно не ограничиваются, и их примеры включают первичные, вторичные или третичные аминогруппы, иминогруппы, имидные группы, амидные группы и четвертичные аммониевые группы.

[0051] Катионный полимер конкретно не ограничен и представляет собой, например, по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, катионного (мет)акрилатного сополимера, катионного силиконового полимера, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида, катионного гидролизованного кератина, катионного гидролизованного шелка, катионного гидролизованного коллагена, катионного гидролизованного казеина, катионного гидролизованного соевого белка, катионного сополимера винилпирролидона, поливинилпирролидона, гомополимера диметилдиакриламмонийхлорида, сополимера адипиновой кислоты и диметиламиногидроксипропилдиэтилентриамина, сополимера адипиновой кислоты и эпоксипропилдиэтилентриамина и сополимера акриламида- $\beta$ -метакрилоилоксиэтилтриметиламмонийметилсульфата. В частности, катионный полимер в композиции по изобретению предпочтительно представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида и поливинилпирролидона, более предпочтительно, по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана и поливинилпирролидона.

[0052] Хитозан представляет собой полисахарид, по существу состоящий из (A) мономерных звеньев  $\beta(1\rightarrow4)$ -D-глюкозаминовой связи и (B) мономерных звеньев  $\beta(1\rightarrow4)$ -N-ацетил-глюкозаминовой связи. В настоящей заявке предпочтительным является такое количественное соотношение звеньев (A) и звеньев (B), когда доля звеньев (A) составляет от около 50% до около 99%, а доля звеньев (B) составляет от около 1% до около 50%. В настоящей заявке количественное содержание звеньев (A) также называют "степенью деацетилирования". Значение вязкости 1% водного раствора хитозана предпочтительно составляет от около 1 мПа·с до около 3000 мПа·с.

[0053] Хитозан включает соли хитозана, такие как гидрохлориды хитозана.

Примеры производного хитозана включают хитозан-N-ацетилцистеин.

[0054] Примеры катионного (мет)акрилатного сополимера включают сополимеры винилпирролидона и алкилдиалкиламино (мет)акрилата, кватернизованные производные винилпирролидон-диметиламинометакрилатного сополимера и диметилсульфата и сополимеры аминоэтилакрилатфосфата и (мет)акрилата.

[0055] Примеры катионного силиконового полимера включают катионные производные силоксана.

[0056] Примеры сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида включают сополимеры диметилдиаллиламмонийхлорида и акриламида.

[0057] Примеры катионного гидролизованного кератина включают N-[2-гидрокси-3-(триметиламмоний)пропил]хлорид- гидролизированный кератин.

[0058] Примеры катионного гидролизованного шелка включают N-[2-гидрокси-3-(кокоалкилдиметиламмоний)пропил]хлорид-гидролизированный шелк.

[0059] Примеры катионного гидролизованного коллагена включают N-[2-гидрокси-3-(кокоалкилдиметиламмоний)пропил]хлорид-гидролизированный коллаген.

[0060] Примеры катионного гидролизованного казеина включают N-[2-гидрокси-3-(кокоалкилдиметиламмоний)пропил]хлорид-гидролизированный казеин.

[0061] Примеры катионного гидролизованного соевого белка включают N-[2-гидрокси-3-(кокоалкилдиметиламмоний)пропил]хлорид-гидролизированный соевый белок.

[0062] Примеры катионного сополимера винилпирролидона включают сополимеры винилпирролидона-имидазола с четвертичной аммониевой солью.

[0063] Композиция по изобретению может содержать один катионный полимер или два или более катионных полимеров. Предпочтительно композиция по изобретению включает только один катионный полимер.

[0064] Концентрация катионного полимера в композиции по изобретению конкретно не ограничена и составляет например, предпочтительно 0,00001-10% (масс/об), более предпочтительно 0,0001-5% (масс/об), еще более предпочтительно 0,001-5% (масс/об), еще более предпочтительно 0,01-5% (масс/об), еще более предпочтительно 0,01-3% (масс/об).

[0065] В настоящем изобретении поливинилпирролидон представляет собой полимерное соединение, полученное полимеризацией N-винил-2-пирролидона, и представляет собой тип катионного полимера. Значение K поливинилпирролидона для применения в настоящем изобретении предпочтительно составляет 17 или более, более предпочтительно 17-90, еще более предпочтительно 25-90, еще более предпочтительно 30-90. Примеры поливинилпирролидона включают поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25, поливинилпирролидон K30, поливинилпирролидон K40, поливинилпирролидон K50, поливинилпирролидон K60, поливинилпирролидон K70, поливинилпирролидон K80, поливинилпирролидон K85, поливинилпирролидон K90 и поливинилпирролидон K120. Значение K поливинилпирролидона является значением, характеризующим вязкость, которое соотносится с молекулярной массой, и определяется путем измерения относительной вязкости (25°C) при помощи капиллярного вискозиметра и подстановки значения относительной вязкости в следующее уравнение Фикентчера (1).

[0066] [Выражение 1]

$$K = \frac{1.5 \log \eta_{rel} - 1}{0.15 + 0.003c} + \frac{[300c \log \eta_{rel} + 2(c + 1.5 \log \eta_{rel})]^{1/2}}{0.15c + 0.003c^2} \quad (1)$$

[0067] В уравнении (1),  $\eta_{rel}$  представляет собой вязкость водного раствора поливинилпирролидона по отношению к воде, и c представляет собой концентрацию (%) поливинилпирролидона в водном растворе поливинилпирролидона.

[0068] В настоящем изобретении можно использовать один поливинилпирролидон отдельно или можно использовать любую комбинацию двух или более поливинилпирролидонов, имеющих разные значения К.

[0069] Концентрация поливинилпирролидона в композиции по изобретению конкретно не ограничена и составляет, например, предпочтительно 0,0001-10% (масс/об), более предпочтительно 0,001-5% (масс/об), еще более предпочтительно 0,01-5% (масс/об), еще более предпочтительно 0,01-3% (масс/об), особенно предпочтительно 0,1-3% (масс/об).

[0070] При необходимости в композицию могут быть дополнительно добавлены фармацевтически приемлемые добавки с использованием широко известного способа. Примеры добавок, которые могут быть выбраны и добавлены при необходимости, включают буферные агенты, такие как фосфат натрия, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия, ацетат натрия и эpsilon-аминокапроновая кислота; регуляторы тоничности, такие как хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид калия и концентрированный глицерин; стабилизаторы, такие как эдетат натрия; поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота; консерванты, такие как бензалконийхлорид и хлоргексидинглюконат; и регуляторы рН, такие как хлористоводородная кислота и гидроксид натрия. Эти добавки можно использовать по отдельности или можно использовать любую комбинацию двух или более из них.

[0071] Уровень рН композиции по изобретению не ограничен конкретным значением, при условии, что рН находится в диапазоне значений, которые являются фармацевтически приемлемыми. рН композиции по изобретению предпочтительно находится на уровне 8 или менее, более предпочтительно в диапазоне от 4 до 8, еще более предпочтительно в диапазоне от 5 до 8, еще более предпочтительно в диапазоне от 6 до 8, особенно предпочтительно около 7.

[0072] В настоящем изобретении "офтальмологическая композиция" относится к композиции для использования в профилактике и/или лечении глазных заболеваний. Примеры лекарственной формы композиции по изобретению включают глазные капли, глазные мази, инъекции и мази (которые можно вводить, например, в кожу век), причем предпочтительными являются глазные капли. В настоящей заявке глазные капли являются синонимом офтальмологического раствора или офтальмологического лекарственного средства, и глазные капли для контактных линз также подпадают под определение глазных капель.

[0073] Композиция по изобретению предпочтительно представляет собой водную офтальмологическую композицию, содержащую воду в качестве растворителя (основы), более предпочтительно водные глазные капли.

[0074] Композиция по изобретению может представлять собой глазные капли в виде раствора или глазные капли в виде суспензии в зависимости от природы, содержания и т.п. каждого из активных ингредиентов и добавок.

[0075] Вязкость композиции по изобретению регулируют предпочтительно в диапазоне 1-500 мПа·с, более предпочтительно в диапазоне 1-100 мПа·с, еще более

предпочтительно в диапазоне 1-50 мПа·с, еще более предпочтительно в диапазоне 1-30 мПа·с, особенно предпочтительно в диапазоне 1-20 мПа·с, и измеряют ротационным вискозиметром (25°C; скорость сдвига 50 с<sup>-1</sup>).

[0076] Осмотическое давление композиции по изобретению не ограничено конкретным значением, при условии, что осмотическое давление находится в диапазоне значений, которые являются фармацевтически приемлемыми. Осмотическое давление композиции по изобретению предпочтительно составляет 2 или менее, более предпочтительно находится в диапазоне от 0,5 до 2, еще более предпочтительно в диапазоне от 0,7 до 1,6, еще более предпочтительно в диапазоне от 0,8 до 1,4, особенно предпочтительно в диапазоне от 0,9 до 1,2.

[0077] Композицию по изобретению можно сохранять в состоянии ее хранения в контейнере из любого из различных материалов. Например, можно использовать контейнер из полиэтилена, полипропилена или т.п. Когда композиция по изобретению представляет собой глазные капли, композицию по изобретению хранят в контейнере для глазных капель, более конкретно "многодозовом контейнере для глазных капель" или "однодозовом контейнере для глазных капель".

[0078] В настоящем изобретении "многодозовый контейнер для глазных капель" относится к контейнеру для глазных капель, включающему корпус контейнера и крышку, прикрепляемую к корпусу контейнера, при этом контейнер для глазных капель позволяет свободно снимать и повторно прикреплять крышку. Многодозовый контейнер для глазных капель обычно содержит офтальмологический раствор в количестве, эквивалентном множеству доз, чтобы использовать офтальмологический раствор в течение определенного периода времени. С другой стороны, "однодозовый контейнер для глазных капель" относится к контейнеру для глазных капель, в котором крышка соединена путем сварки с частью горлышка флакона, чтобы можно было разломить сваренную часть крышки и корпуса в форме бутылки для отсоединения крышки во время использования. Однодозовый контейнер для глазных капель содержит офтальмологический раствор в количестве, эквивалентном одной или нескольким дозам.

[0079] Режим дозирования композиции по изобретению может быть соответствующим образом изменен в соответствии с лекарственной формой, тяжестью симптома пациента, которому осуществляют введение, возрастом и массой тела пациента, оценкой врача и т.п. Например, когда глазные капли выбраны в качестве лекарственной формы, композицию по изобретению можно закапывать в глаз 1-6 раз в день, предпочтительно 1-4 раза в день, более предпочтительно 1-2 раза в день, с интервалами от одного дня до одной недели, в дозе по 1-5 капель, предпочтительно по 1-3 капли, более предпочтительно по 1-2 капли, особенно предпочтительно по 1 капле. Более конкретно, частота закапывания составляет, например, предпочтительно 6 раз в день, 5 раз в день, 4 раза в день, 3 раза в день, 2 раза в день или 1 раз в день, более предпочтительно 6 раз в день, 4 раза в день, 3 раза в день или 2 раза в день, еще более предпочтительно 4 раза в день или 3 раза в день, особенно предпочтительно 3 раза в день.

[0080] Когда концентрация диквафозола или его соли в композиции по изобретению составляет 3% (масс/об), композицию по изобретению можно закапывать в глаз 6 раз в день, 5 раз в день, 4 раза в день, 3 раза в день, 2 раза в день или 1 раз в день, предпочтительно 6 раз в день, 4 раза в день, 3 раза в день или 2 раза в день, более предпочтительно 4 раза в день или 3 раза в день, особенно предпочтительно 3 раза в день, в дозе по 1-5 капель, предпочтительно по 1-3 капли, более предпочтительно по 1-2 капли, особенно предпочтительно по 1 капле.

[0081] Размер капли предпочтительно составляет около 0,1-30 мкл, более предпочтительно около 0,5-20 мкл, еще более предпочтительно около 1-15 мкл.

[0082] Композиция по изобретению эффективна для профилактики или лечения сухости глаз. Сухость глаз определена как "хроническое заболевание слезного и кератоконъюнктивального эпителия, которое объясняется различными факторами, и включает дискомфорт в глазах или нарушение зрения", и сухость глаз включает сухой кератоконъюнктивит (KCS). В настоящем изобретении сухость глаз также включает развитие симптомов сухого глаза, вызванного ношением мягких контактных линз.

[0083] Симптомы сухости глаз включают субъективные симптомы, такие как ощущение сухости в глазах, дискомфорт в глазах, чувство усталости глаз, ощущение мутности, чувство боязни света, боль в глазах и нечеткость зрения (затуманенное зрение), а также объективные данные, такие как налитые кровью глаза и нарушения кератоконъюнктивального эпителия.

[0084] Хотя есть много неясных моментов в отношении причинных факторов сухости глаз, сообщалось, что причинами сухости глаз являются синдром Шегрена; врожденная алакрия; саркоидоз; болезнь трансплантат против хозяина (GVHD), возникающая в результате трансплантации костного мозга; глазной пемфигоид; синдром Стивенса-Джонсона; закупорка слезной железы, вызванная трахомой и т.д.; сахарный диабет; снижение рефлекторной секреции, вызванное лазерным кератомилезом *in situ* и т.д.; дисфункция мейбомиевых желез; уменьшение масляного слоя, вызванное блефаритом и т.д.; неполное моргание глаз или неполное закрытие век, вызванное выпуклостью глазных яблок, синдромом кроличьих глаз и т.д.; снижение секреции муцина из эмбриональных клеток; и операции с устройством визуального отображения.

[0085] Композицию по изобретению можно закапывать в глаз пациента с сухостью глаз, носящего мягкие контактные линзы. В данном случае, закапывание в глаза пациента с синдромом сухого глаза, носящего мягкие контактные линзы, означает, что офтальмологический раствор закапывают в глаз с мягкими контактными линзами, помещенными на роговицу пациента, страдающего сухостью глаз.

#### ПРИМЕРЫ

[0086] Результаты фармакологических тестов и Примеры композиций будут показаны ниже, и эти примеры предназначены для обеспечения лучшего понимания настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

[0087] [Тест 1]

Используя нормальных самцов белых кроликов, оценивали зависящее от времени изменение объема слезы после закапывания офтальмологической композиции, включающей диквафозол натрия и катионный полимер.

[0088] (Способ получения лекарственного средства)

Офтальмологический раствор 1:

Офтальмологический раствор 1 получали в соответствии составом, показанным в Таблице 1 (в Таблице 1 концентрация каждого ингредиента измерена в г/100 мл). В частности, 3 г диквафозола натрия, 1 г хлорида кальция ( $\text{CaCl}_2$ ) и 40 мл раствора хитозана (70/200) (Chitosan 70/200 (продукт № 24205) из линейки продуктов: Chitoceuticals of HERPE MEDICAL CHITOSAN GmbH) растворяли в стерильной очищенной воде, добавляли регулятор pH и количество раствора доводили до 100 мл с получением офтальмологического раствора 1. Следует отметить, что раствор хитозана (70/200) получали следующим образом: 1,5 г хитозана (70/200) растворяли в стерильной очищенной воде, подкисленной разбавленной хлористоводородной кислотой, при нагревании, добавляли регулятор pH и количество раствора доводили до 100 мл. В настоящей заявке хитозан (70/200) относится к хитозану, имеющему степень деацетилирования 70% и вязкость около 200 мПа·с в пересчете на 1% водный раствор.

[0089] Офтальмологические растворы 2 и 3:

Подобно офтальмологическому раствору 1, каждый из офтальмологических растворов 2 и 3 получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 1.

[0090]

Таблица 1

Офтальмологический раствор	1	2	3
Диквафозол натрия	3	3	-
Хитозана (70/200)	0,6	0,6	0,6
Хлорид кальция	1,0	0,6	1,0
регулятор pH	сколько потребуется	сколько потребуется	сколько потребуется
pH	6,4	6,6	6,2
Коэффициент осмотического давления	1	1	1
Вязкость (мПа·с)	16,8	2,4	13,8

[0091] Офтальмологический раствор 4:

В качестве офтальмологического раствора 4 использовали "Офтальмологический раствор 3% Diquas (зарегистрированный товарный знак)" (произведен Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), доступный в качестве терапевтического средства для лечения сухости глаз. Офтальмологический раствор 4 содержит в качестве активного ингредиента 30 мг диквафозола натрия, а в качестве добавок хлорид калия, хлорид натрия, раствор хлоргексидина глюконата, гидрат гидрофосфата натрия, гидрат эдетата натрия и регулятор pH, в 1 мл воды.

[0092] Офтальмологический раствор 5:

В качестве офтальмологического раствора 5 использовали основу офтальмологического раствора 4.

[0093] Следует отметить, что вязкость приготовленных офтальмологических растворов 1-3 измеряли при температуре 25°C и скорости сдвига 50 с<sup>-1</sup> с использованием ротационного вискозиметра Kinexus pro+.

[0094] (Метод испытания и способ введения лекарственного средства)

Офтальмологический раствор 0,4% Venoxil (зарегистрированный товарный знак) (произведен Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) закапывали в глаз нормальным самцам белых кроликов (всего 44 кролика с 88 глазами) и применяли местную анестезию. Через три минуты тест-полоску Ширмера (произведена AYUMI Pharmaceutical Corporation) вставляли в нижнее веко. Через одну минуту после введения тест-полоску удаляли и считывали длину влажной части (объем слезы). Это значение было определено как значение до закапывания. После этого каждый из офтальмологических растворов 1-5 закапывали в глаз один раз (4 кролика с 8 глазами на группу). За три минуты до того, как тест-полоску Ширмера (произведена AYUMI Pharmaceutical Corporation) вставляли в нижнее веко, офтальмологический раствор 0,4% Venoxil (зарегистрированный товарный знак) (произведен Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) закапывали в глаз и применяли местную анестезию. Через 30 минут после закапывания офтальмологических растворов тест-полоску Ширмера (произведена AYUMI Pharmaceutical Corporation) вставляли в нижнее веко. Через одну минуту после введения тест-полоску удаляли и считывали длину влажной части (объем слезы).

[0095] (Метод оценки)

Разницу между объемом слезы до и объемом слезы после закапывания офтальмологического раствора рассчитывали как  $\Delta$  объема слезы (мм/минута).

[0096] (Результаты испытаний)

Таблица 2 показывает  $\Delta$  объема слезы (мм/минута) для каждого офтальмологического раствора. Каждое значение является средним значением для 8 глаз.

[0097]

	$\Delta$ Объемы слезы через 30 минут после закапывания (мм/минута)
Офтальмологический раствор 1	12,38
Офтальмологический раствор 2	8,94
Офтальмологический раствор 3	3,06
Офтальмологический раствор 4	4,19
Офтальмологический раствор 5	0,63

[0098] (Обсуждения)

Когда хитозан, который является катионным полимером, использовали в качестве добавки (офтальмологические растворы 1 и 2), высокое значение  $\Delta$  объема слезы наблюдали даже через 30 минут после закапывания, и поэтому было показано, что офтальмологическая композиция, включающая диквафозол натрия и катионный полимер, обладает отличным действием, увеличивающим объем слезы.

[0099] [Тест 2]

Как и в Тесте 1, объем слезы после закапывания офтальмологической композиции, включающей диквафозол натрия и катионный полимер, оценивали, используя нормальных самцов белых кроликов.

[0100] (Способ получения лекарственного средства)

Офтальмологический раствор 6:

Офтальмологический раствор 6 получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 3 (в Таблице 3, концентрация каждого ингредиента измерена в г/100 мл). В частности, 3 г диквафозола натрия, 1 г хитозана (олигомер) (Chitosan Oligomer (продукт № 44009) из линейки продуктов: Chitoceticals of NEPPE MEDICAL CHITOSAN GmbH) и 0,51 г хлорида натрия растворяли в стерильной очищенной воде, количество раствора доводили до 100 мл и добавляли регулятор pH с получением офтальмологического раствора 6. Хитозан (олигомер), используемый для офтальмологического раствора 6, имел степень деацетилирования 75% или более и вязкость около 5 мПа·с в пересчете на 1% водный раствор.

[0101] Офтальмологические растворы 7 и 8:

Подобно офтальмологическому раствору 6, каждый из офтальмологических растворов 7 и 8 получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 3. Хитозан N-ацетилцистеин (Kitopure N-Acetyl-Cysteine Conjugated Chitosan (№ в каталоге КИТО-7) от компании Poly Sci Tech (зарегистрированный товарный знак)), используемый для офтальмологических растворов 7 и 8, имел степень деацетилирования 75-85% или более и вязкость около 5 мПа·с в пересчете на 1% водный раствор.

[0102]

Таблица 3

Офтальмологический раствор	6	7	8
Диквафозол натрия	3	3	-
Хитозан (олигомер)	1	-	-
Хитозан N-ацетилцистеин	-	1	1
NaCl	0,51	0,11	0,45
регулятор pH	сколько потребуется	сколько потребуется	сколько потребуется
pH	6	5,7	5,7
Коэффициент осмотического давления	1	1	1
Вязкость (мПа·с)	Не измеряли	Не измеряли	Не измеряли

[0103] Офтальмологические растворы 4 и 5:

Также использовали офтальмологические растворы 4 и 5, показанные в Тесте 1.

[0104] (Метод испытания и способ введения лекарственного средства)

Офтальмологический раствор 0,4% Venoxil (зарегистрированный товарный знак) (произведен Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) закапывали в глаз нормальным самцам белых кроликов (всего 18 кроликов с 36 глазами) и применяли местную анестезию. Через три минуты тест-полоску Ширмера (произведена AYUMI Pharmaceutical Corporation) вставляли

в нижнее веко. Через одну минуту после введения тест-полоску удаляли и считывали длину влажной части (объем слезы). Это значение было определено как значение до закапывания.

[0105] После этого офтальмологические каждый из офтальмологических растворов 4-8 закапывали в глаз один раз (3 кролика с 6 глазами или 4 кролика 4 кролика с 8 глазами на группу). За три минуты до того, как тест-полоску Ширмера (произведена AYUMI Pharmaceutical Corporation) вставляли в нижнее веко, офтальмологический раствор 0,4% Venoxil (зарегистрированный товарный знак) (произведен Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) закапывали в глаз и применяли местную анестезию. Через 30 минут после закапывания офтальмологических растворов тест-полоску Ширмера (произведена AYUMI Pharmaceutical Corporation) вставляли в нижнее веко. Через одну минуту после введения тест-полоску удаляли и считывали длину влажной части (объем слезы).

[0106] (Метод оценки)

Разницу между объемом слезы до и объемом слезы после закапывания офтальмологического раствора рассчитывали как  $\Delta$  объема слезы (мм/минута).

[0107] (Результаты испытаний)

Таблица 4 показывает  $\Delta$  объема слезы (мм/минута) для каждого офтальмологического раствора. Каждое значение является средним значением для 6 или 8 глаз.

[0108]

Таблица 4

	$\Delta$ Объемы слезы через 30 минут после закапывания (мм/минута)
Офтальмологический раствор 6	7,44
Офтальмологический раствор 7	7,38
Офтальмологический раствор 8	-0,92
Офтальмологический раствор 4	3,25
Офтальмологический раствор 5	0,92

[0109] (Обсуждения)

Когда хитозан или хитозан N-ацетилцистеин, который является катионным полимером, использовался в качестве добавки (офтальмологические растворы 6 и 7), высокое значение  $\Delta$  объема слезы наблюдали даже через 30 минут после закапывания, и поэтому было показано, что офтальмологическая композиция, включающая диквафозол натрия и катионный полимер, обладает отличным действием, увеличивающим объем слезы.

[0110] [Тест 3]

Изучали эффекты добавок на метаболическую стабильность диквафозола натрия.

[0111] (Способ получения образца)

Офтальмологический раствор 9:

Офтальмологический раствор 9 получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 5 (в Таблице 5, концентрация каждого ингредиента измерена в г/100 мл). В частности, 1 г диквафозола натрия, 3,22 г хлорида натрия и 80 мл раствора хитозана (хитозан с низкой молекулярной массой (№ в каталоге 448869) от SIGMA ALDRICH) растворяли в стерильной очищенной воде, добавляли регулятор pH и количество раствора

доводили до 100 мл с получением офтальмологического раствора 9. Следует отметить, что раствор хитозана получали следующим образом: 1 г хитозана растворяли в стерильной очищенной воде, подкисленной разбавленной хлористоводородной кислотой, при нагревании, добавляли регулятор рН и количество раствора доводили до 100 мл. Хитозан, используемый для офтальмологического раствора 9, имел степень деацетилирования 75-85% и вязкость от около 20 мПа·с до около 300 мПа·с в пересчете на 1% водный раствор.

[0112] Офтальмологические растворы 10-20:

Подобно офтальмологическому раствору 9, каждый из офтальмологических растворов 10-20 получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 5.



## [0114] (Метод испытания)

90 мкл плазмы крови кролика и 90 мкл очищенной воды поддерживали при 37°C в инкубаторе, и в этом состоянии, 10 мкл каждого из офтальмологических растворов 9-20 смешивали с 90 мкл плазмы крови кролика и 90 мкл очищенной воды. Смесь подвергали взаимодействию в течение 6 часов, затем добавляли 0,3 мл 10% раствора муравьиной кислоты и смесь тщательно перемешали вихревым способом. После этого отбирали 100 мкл реакционной жидкости и смешивали с 900 мкл 800 мл раствора фосфата калия/метанол и смесь фильтровали с использованием 0,45 мкм фильтра. Фильтрат анализировали при помощи ВЭЖХ.

## [0115] (Метод оценки)

Остаточное содержание и степень ингибирования разложения диквафозола натрия рассчитывали по результатам анализа ВЭЖХ. Остаточное содержание и степень ингибирования разложения рассчитывали по следующим выражениям.

[0116] □ Остаточное содержание (%) = (концентрация диквафозола натрия в плазме крови/концентрация диквафозола в воде) × 100

□ Степень ингибирования разложения (%) = (остаточное содержание каждого из офтальмологических растворов 9-19/остаточное содержание офтальмологического раствора 20) × 100

## (Результаты испытаний)

Таблица 6 показывает остаточное содержание и степень ингибирования разложения офтальмологических растворов.

## [0117] []

Таблица 6

Офтальмологический раствор	Добавка	Остаточное содержание (%)	Степень ингибирования разложения (в сколько раз)
Офтальмологический раствор 9	Хитозан	44	1,6
Офтальмологический раствор 10	Агматин сульфат	24	0,9
Офтальмологический раствор 11	Спермин	27	1,0
Офтальмологический раствор 12	Трометамол	26	1,0
Офтальмологический раствор 13	ε-Аминокапроновая кислота	26	1,0
Офтальмологический раствор 14	Меглумин	27	1,0
Офтальмологический раствор 15	L-Аргинин гидрохлорид	26	1,0
Офтальмологический раствор 16	Борная кислота	36	1,3
Офтальмологический раствор 17	Поли-L-лизин	13	0,5

Офтальмологический раствор 18	Лизин	25	0,9
Офтальмологический раствор 19	Этилендиаминтетрауксусная кислота	11	0,4
Офтальмологический раствор 20	нет	27	1,0

[0118] (Обсуждения)

Когда хитозан, который является катионным полимером, использовали в качестве добавки, метаболическое разложение диквафозола натрия подавлялось, и поэтому было показано, что катионный полимер оказывает эффект на метаболическую стабильность диквафозола натрия.

[0119] [Тест 4]

Исследовали стимулирующее свойство диквафозола натрия на периферические нервы в присутствии PVP, который является типом катионного полимера. "PVP" означает поливинилпирролидон. "СМС-Na" означает натрийкарбоксиметилцеллюлозу. "НРМС" означает гидроксипропилметилцеллюлозу. "СVP" означает карбоксивиниловый полимер.

[0120] (Способ получения образца)

Раствор композиции 1:

Раствор композиции 1 получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 7 (в Таблице 7 концентрация каждого ингредиента измерена в г/100 мл). В частности, хлорид натрия (8,5 г) и гидрат гидрофосфата натрия (2 г) растворяли в стерильной очищенной воде, добавляли регулятор рН для доведения рН до 7,5 и затем общее количество доводили до 100 мл с получением 10-кратного буферного раствора. PVP K30 (16 г) растворяли в стерильной очищенной воде и общее количество доводили до 200 мл с получением 8% водного раствора PVP K30. 2 мл 10-кратного буферного раствора и 5 мл 8% водного раствора PVP K30 отвешивали и отбирали, общее количество доводили до 20 мл стерильной очищенной водой и рН доводили до 7,5 при помощи регулятора рН с получением раствора композиции 1.

[0121] Раствор композиции 2:

Раствор композиции 2 получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 7. В частности, хлорид натрия (8,5 г) и гидрат гидрофосфата натрия (2 г) растворяли в стерильной очищенной воде, добавляли регулятор рН для доведения рН до 7,5 и затем общее количество доводили до 100 мл с получением 10-кратного буферного раствора. 2 мл 10-кратного буферного раствора и PVP K90 (0,4 г) растворяли в стерильной очищенной воде, рН доводили до 7,5 при помощи регулятора рН и общее количество доводили до 20 мл с получением раствора композиции 2.

[0122] Раствор композиции 3:

Раствор композиции 3 получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 7. В частности, хлорид натрия (8,5 г) и гидрат гидрофосфата натрия (2 г) растворяли в стерильной очищенной воде, добавляли регулятор рН для доведения рН до 7,5 и затем общее количество доводили до 100 мл с получением 10-кратного буферного раствора. 2 мл

10-кратного буферного раствора и хондроитинсульфат натрия (0,06 г) добавляли к стерильной очищенной воде, рН доводили до 7,5 при помощи регулятора рН. Убедившись, что твердый компонент растворился, общее количество доводили до 20 мл с получением раствора композиции 3.

[0123] Растворы композиций 4-6:

Подобно раствору композиции 3, каждый из растворов композиций 4-6 получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 7.

[0124]

Таблица 7

Раствор композиции	1	2	3	4	5	6
Хлорид натрия	0,85	0,85	0,85	0,85	0,80	0,85
Гидрат гидрофосфата натрия	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
PVP K30	2,00	-	-	-	-	-
PVP K90	-	2,00	-	-	-	-
Хондроитинсульфат натрия	-	-	0,30	-	-	-
HPMC	-	-	-	0,30	-	-
CVP	-	-	-	-	0,30	-
СМС-Na	-	-	-	-	-	0,30
регулятор pH	сколько потребуется					
pH	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

## [0125] (Метод испытания)

Культивируемые периферические нервные клетки (нейрон дорсального нервного ганглия; приобретенный у Lonza Japan Ltd.) инкубировали в буферном растворе, содержащем флуоресцентный краситель в качестве индикатора внутриклеточного кальция (FLIPR Calcium 6 Assay Kit; Molecular Devices, LLC). 40% от общего количества буферного раствора заменяли каждым из описанных выше растворов композиций. Группу без стимуляции и стимулируемую контрольную группу аналогичным образом обрабатывали буферным раствором вместо раствора композиции. Клетки оставляли выстаиваться при комнатной температуре, затем начинали измерять флуоресценцию в течение определенного времени при помощи индикаторного красителя кальция с использованием флуоресцентного планшет-ридера. Через 60 секунд после начала измерения добавляли диквафозол натрия (конечная концентрация: 0,3%) и продолжали измерение интенсивности флуоресценции.

## [0126] (Метод оценки)

Максимальную интенсивность флуоресценции (RFU<sub>max</sub>) после добавления диквафозола натрия рассчитывали как относительное значение по отношению к интенсивности флуоресценции (RFU) непосредственно перед добавлением, при этом интенсивность флуоресценции (RFU) определяли как 100%.

## [0127] (Результаты испытаний)

Фиг. 1 показывает результаты. Для стимулированной контрольной группы и каждой из групп, обработанных растворами композиций 3-6, значение RFU<sub>max</sub> 103,5% или более достигалось с увеличением RFU после добавления диквафозола натрия. С другой стороны, в каждой из групп, обработанных растворами композиций 1 и 2, содержащих PVP, значение RFU<sub>max</sub> составляло менее 101%.

## [0128] (Обсуждения)

Периферические нервные клетки, получающие некоторую стимуляцию, генерируют потенциал действия, чтобы перейти в возбужденное состояние, и после этого сигнал стимуляции, преобразованный в потенциал действия, передается в центральную нервную систему. Потенциал действия представляет собой изменение потенциала клеточной мембраны, вызванное проникновением в клетки катионов, включая ионы кальция. Таким образом, увеличение концентрации ионов кальция в нервных клетках широко используется экспериментально как индикатор возбужденного состояния нервных клеток. Когда периферические нервные клетки подвергались действию диквафозола натрия, интенсивность флуоресценции ионов внутриклеточного кальция быстро увеличивалась, и нервные клетки получали диквафозол натрия в качестве стимуляции для перехода в возбужденное состояние. В каждой из групп, обработанных растворами полимерных композиций 3-6, которые были определены как сравнительные примеры и которые не содержали PVP, была аналогичная реакция на стимуляцию, и, таким образом, полимеры, т.е., хондроитинсульфат натрия, НРМС, СVP и СМС-Na, не имели никакого эффекта на нейростимулирующие свойства диквафозола натрия. С другой стороны, при использовании

растворов композиций 1 и 2, содержащих PVP, не было никакого увеличения сигналов ионов кальция в нервных клетках после добавления диквафозола натрия. То есть, диквафозол натрия не обладает нейростимулирующими свойствами в присутствии PVP и, таким образом, добавление PVP улучшает ощущение от вливания диквафозола натрия.

[0129] [Тест 5]

Используя нормальных самцов белых кроликов, оценивали зависящее от времени изменение объема слезы после закапывания композиции по изобретению.

[0130] (Способ получения лекарственного средства)

Офтальмологический раствор А:

Офтальмологический раствор А получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 8 (в Таблице 8, концентрация каждого ингредиента измерена в г/10 мл). В частности, диквафозол натрия (9 г), гидрат гидрофосфата натрия (0,6 г), гидрат эдетата натрия (0,03 г) и хлорид натрия (1,35 г) растворяли в стерильной очищенной воде и количество раствора доводили до 50 мл с получением 6-кратного концентрированного раствора. 10 мл 6-кратного концентрированного раствора и 5 мл стерильной очищенной воды смешивали, затем соответствующим образом добавляли регулятор рН для доведения рН до 7 и стерильную очищенную воду добавляли до 20 мл с получением 3-кратного концентрированного раствора. PVP К90 (4 г) растворяли в стерильной очищенной воде, общее количество доводили до 100 г и затем осуществляли стерилизацию паром высокого давления (при 121°C в течение 20 минут) с получением 4,00% (масс/масс) раствора PVP К90. 4 мл 3-кратного концентрированного раствора добавляли к 6,0 г 4,00% раствора (масс/масс) PVP К90, стерильную очищенную воду добавляли для доведения общего количества до 12 мл и затем соответствующим образом добавляли регулятор рН для доведения рН до 7, таким образом получая офтальмологический раствор А.

[0131] Офтальмологический раствор В:

Офтальмологический раствор В получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 8. В частности, диквафозол натрия (9 г), гидрат гидрофосфата натрия (0,6 г), гидрат эдетата натрия (0,03 г) и хлорид натрия (1,35 г) растворяли в стерильной очищенной воде и количество раствора доводили до 50 мл с получением 6-кратного концентрированного раствора. 10 мл 6-кратного концентрированного раствора и 5 мл стерильной очищенной воды смешивали, затем растворяли PVP К30 (1,2 г), затем соответствующим образом добавляли регулятор рН для доведения уровня рН до 7 и стерильную очищенную воду добавляли до 20 мл с получением 3-кратного концентрированного раствора. К 4 мл 3-кратного концентрированного раствора добавляли стерильную очищенную воду для доведения общего количества до 12 мл и затем соответствующим образом добавляли регулятор рН для доведения рН до 7, таким образом получая офтальмологический раствор В.

[0132] Офтальмологический раствор С:

Офтальмологический раствор С получали в соответствии с составом, показанным в Таблице 8. В частности, диквафозол натрия (9 г), гидрат гидрофосфата натрия (0,6 г), гидрат

эдетата натрия (0,03 г) и хлорид натрия (1,35 г) растворяли в стерильной очищенной воде и количество раствора доводили до 50 мл с получением 6-кратного концентрированного раствора. 10 мл 6-кратного концентрированного раствора и 5 мл стерильной очищенной воды смешивали, затем соответствующим образом добавляли регулятор рН для доведения рН до 7 и стерильную очищенную воду добавляли до 20 мл с получением 3-кратного концентрированного раствора. К 4 мл 3-кратного концентрированного раствора добавляли стерильную очищенную воду для доведения общего количества до 12 мл и затем соответствующим образом добавляли регулятор рН для доведения рН до 7, таким образом получая офтальмологический раствор С.

[0133] Следует отметить, что вязкости приготовленных офтальмологических растворов А - С измеряли при температуре 25°C и скорости сдвига 50 с<sup>-1</sup> с использованием ротационного вискозиметра Kinexus pro+.

[0134] (Метод испытания и способ введения лекарственного средства)

Офтальмологический раствор 0,4% Venoxil (зарегистрированный товарный знак) (произведен Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) закапывали в глаз нормальным самцам белых кроликов (всего 12 кроликов с 24 глазами) и применяли местную анестезию. Через три минуты тест-полоску Ширмера (произведена AYUMI Pharmaceutical Corporation) вставляли в нижнее веко. Через одну минуту после введения тест-полоску удаляли и считывали длину влажной части (объем слезы). Это значение было определено как значение до закапывания. После этого каждый из офтальмологических растворов А - С закапывали в глаз один раз (4 кролика с 8 глазами на группу, за исключением офтальмологического раствора С, который вводили 12 кроликам с 24 глазами). За три минуты до того, как тест-полоску Ширмера (произведена AYUMI Pharmaceutical Corporation) вставляли в нижнее веко, офтальмологический раствор 0,4% Venoxil (зарегистрированный товарный знак) (произведен Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) закапывали в глаз и применяли местную анестезию. Через 60 минут после закапывания офтальмологических растворов тест-полоску Ширмера (произведена AYUMI Pharmaceutical Corporation) вставляли в нижнее веко. Через одну минуту после введения тест-полоску удаляли и считывали длину влажной части (объем слезы).

[0135] (Метод оценки)

Разницу между объемом слезы до и объемом слезы после закапывания офтальмологического раствора рассчитывали как  $\Delta$  объема слезы (мм/минута).

[0136] (Результаты испытаний)

Таблица 8 показывает  $\Delta$  объема слезы (мм/минута) через 60 минут после закапывания (каждое значение является средним значением для 8 глаз, за исключением офтальмологического раствора С, для которого показаны средние значения для 24 глаз). Действие композиции по настоящему изобретению по увеличению объема слезы оценивали в соответствии со следующими критериями.

[0137] +++:  $\Delta$  Объем слезы (мм/минута) через 60 минут после закапывания составляет 4 мм/минута или более.

++: Δ Объем слезы через 60 минут после закапывания (мм/минута) составляет 1 мм/минута или более и менее чем 4 мм/минута.

+: Δ Объем слезы через 60 минут после закапывания (мм/минута) составляет более 0 мм/минута и менее 1 мм/минута.

-: Δ Объем слезы через 60 минут после закапывания (мм/минута) составляет 0 мм/минута или менее.

[0138]

Таблица 8

Офтальмологический раствор	А	В	С
Диквафозол натрия	3	3	3
PVP К30	-	2	-
PVP К90	2	-	-
Гидрат гидрофосфата натрия	0,2	0,2	0,2
Гидрат эдетата натрия	0,01	0,01	0,01
Хлорид натрия	0,45	0,45	0,45
регулятор рН	сколько потребуется	сколько потребуется	сколько потребуется
рН	7,0	7,0	7,0
Вязкость (мПа·с)	7,4	1,4	1,0
Δ Объем слезы через 60 минут после закапывания (мм/минута)	4,4	0,4	0,3
Оценка	+++	+	+

[0139] Результаты в Таблице 8 показывают, что офтальмологический раствор (офтальмологический раствор А), содержащий PVP, который является типом катионного полимера, в частности PVP К90, обладал сильным действием по увеличению объема слезной жидкости.

[0140] [Примеры получения]

Фармацевтические средства по настоящему изобретению будут описаны более подробно в примерах получения, которые не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение.

[0141] (Пример композиции 1: глазные капли (3% (масс/об)))

В 100 мл:

Диквафозол натрия: 3 г

Хитозан: 0,6 г

Хлорид кальция: 1,0 г

Стерильная очищенная вода: сколько потребуется

Глазные капли можно получить, добавляя диквафозол натрия и другие компоненты в стерильную очищенную воду и тщательно перемешивая смесь.

[0142] (Пример композиции 2: глазные капли (3% (масс/об)))

В 100 мл:

Диквафозол натрия: 3 г

Гидрат гидрофосфата натрия: 0,01-0,5 г

Гидрат эдетата натрия: 0,0001-0,1 г

Поливинилпирролидон: 0,0001-10 г

Хлорид натрия: 0,01-1 г

Регулятор pH: сколько потребуется

Глазные капли можно получить, добавляя диквафозол натрия и другие компоненты в стерильную очищенную воду и тщательно перемешивая смесь.

#### ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

[0143] Композиция по изобретению обладает сильным действием по увеличению объема слезной жидкости. Кроме того, катионный полимер, содержащийся в композиции по изобретению, оказывает влияние на метаболическую стабильность диквафозола или его соли. Следовательно, ожидают, что композиция по изобретению будет проявлять более сильный терапевтический эффект в отношении сухости глаз по сравнению со случаем, когда в глаза закапывают существующий офтальмологический раствор Diquas (зарегистрированный товарный знак). Существующий офтальмологический раствор Diquas (зарегистрированный товарный знак) необходимо закапывать в глаз 6 раз в день, и некоторые пациенты не могут получить ожидаемый эффект из-за плохого соблюдения режима закапывания. Ожидают, что композиция по изобретению улучшит соблюдение режима закапывания с уменьшенной частотой закапывания при одновременном проявлении достаточного терапевтического эффекта в отношении сухости глаз. Кроме того, существующий офтальмологический раствор Diquas (зарегистрированный товарный знак) содержит тетранатриевую соль диквафозола в концентрации 3% (масс/об), в то время как композиция по изобретению, как ожидают, будет проявлять эквивалентный или более сильный терапевтический эффект на сухость глаз при более низкой концентрации. Офтальмологическая композиция, включающая диквафозол или его соль и поливинилпирролидон, который является типом катионного полимера, не проявляет нейростимулирующее действие и, следовательно, позволяет улучшить ощущение от вливания офтальмологического раствора.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Офтальмологическая композиция, включающая диквафозол или его соль и катионный полимер, где катионный полимер представляет собой по меньшей мере один полимер, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, катионного (мет)акрилатного сополимера, катионного силиконового полимера, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида, катионного гидролизованного кератина, катионного гидролизованного шелка, катионного гидролизованного коллагена, катионного гидролизованного казеина, катионного гидролизованного соевого белка, катионного сополимера винилпирролидона, поливинилпирролидона, гомополимера диметилдиакриламмонийхлорида, сополимера адипиновой кислоты и диметиламиногидроксипропилдиэтилентриамина, сополимера адипиновой кислоты и эпоксипропилдиэтилентриамина и сополимера акриламида- $\beta$ -метакрилоилоксиэтилтриметиламмонийметилсульфата.

2. Офтальмологическая композиция по пункту 1, где катионный полимер представляет собой по меньшей мере один полимер, выбранный из группы, состоящей из хитозана, производного хитозана, сополимера диаллиловой четвертичной аммониевой соли и акриламида и поливинилпирролидона.

3. Офтальмологическая композиция по пункту 1 или 2, где катионный полимер представляет собой поливинилпирролидон.

4. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-3, включающая поливинилпирролидон, имеющий значение  $K$ , равное 17 или более.

5. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-4, включающая поливинилпирролидон, имеющий значение  $K$  от 17 до 90.

6. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-5, включающая поливинилпирролидон, имеющий значение  $K$ , равное 30.

7. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-6, включающая поливинилпирролидон, имеющий значение  $K$ , равное 90.

8. Офтальмологическая композиция по пункту 1 или 2, где катионный полимер представляет собой по меньшей мере один полимер, выбранный из группы, состоящей из хитозана и производного хитозана.

9. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-8, где концентрация катионного полимера составляет 0,00001-10% (масс/об).

10. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-9, где концентрация диквафозола или его соли составляет 0,0001-10% (масс/об).

11. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-10, где концентрация диквафозола или его соли составляет 0,01-5% (масс/об).

12. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-11, где концентрация диквафозола или его соли составляет 1-5% (масс/об).

13. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-12, где концентрация диквафозола или его соли составляет 3% (масс/об).

14. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-13, где офтальмологическая композиция представляет собой глазные капли.

15. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-14, где офтальмологическая композиция является водной.

16. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-15, где офтальмологическая композиция представляет собой композицию типа суспензии или раствора.

17. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-16, где вязкость составляет 1-500 мПа·с при 25°C.

18. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-17, где вязкость составляет 1-100 мПа·с при 25°C.

19. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-18, где соль диквафозола представляет собой диквафозол натрия.

20. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-19, где офтальмологическая композиция представляет собой композицию для профилактики или лечения сухости глаз.

21. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-20, где офтальмологическая композиция отличается тем, что ее закапывают в глаз 1-6 раз в день в дозе 1-5 капель каждый раз.

22. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-21, где офтальмологическая композиция отличается тем, что ее закапывают в глаз 2-4 раза в день в дозе 1 или 2 капли каждый раз.

23. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 1-22, где офтальмологическая композиция отличается тем, что ее закапывают в глаз 3 или 4 раза в день в дозе 1 или 2 капли каждый раз.

24. Офтальмологическая композиция, включающая диквафозол или его соль и поливинилпирролидон.

25. Офтальмологическая композиция по пункту 24, включающая поливинилпирролидон, имеющий значение К, равное 17 или более.

26. Офтальмологическая композиция по пункту 24 или 25, включающая поливинилпирролидон, имеющий значение К от 17 до 90.

27. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 24-26, включающая поливинилпирролидон, имеющий значение К, равное 30.

28. Офтальмологическая композиция по любому из пунктов 24-27, включающая поливинилпирролидон, имеющий значение К, равное 90.

ФИГ. 1

