

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037996**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/10 (2006.01)

(21) Номер заявки
201600469

(22) Дата подачи заявки
2014.12.16

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ПЕРВИЧНОГО АМИНА С
ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ В КАЧЕСТВЕ СКЛЕРОУКРЕПЛЯЮЩЕГО
АГЕНТА**

(31) **2013155972**

(56) RU-C2-2192261

(32) **2013.12.17**

CN-A-1781493

(33) **RU**

WO-A2-2007011875

(43) **2016.10.31**

WO-A1-2013082565

(86) **PCT/RU2014/000949**

US-A-5075105

(87) **WO 2015/094019 2015.06.25**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и
патентовладелец:

**ЗАХАРОВ ИВАН ДМИТРИЕВИЧ;
КОРИГОДСКИЙ АЛЕКСАНДР
РОБЕРТОВИЧ (RU)**

(74) Представитель:
Харченко Е.А. (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к офтальмологии, и предназначено для укрепления склеры при прогрессирующей близорукости в целях профилактики и лечения прогрессирующей близорукости. Предлагается применение композиции на основе первичного амина с функциональными группами в виде соли или в составе комплексного соединения с катионами Cu^{2+} и/или Zn^{2+} или их смеси, причем функциональные группы представляют собой первичные аминогруппы и/или гидроксильные группы в качестве склероукрепляющего агента. Композиция может использоваться в форме водного раствора для инстилляций, в которой содержание соли или комплексного соединения с катионами Cu^{2+} и/или Zn^{2+} в названном растворе составляет 0,15-7,0 вес.%, а также в форме глазного геля или глазной лекарственной пленки. Изобретение направлено на укрепление склеры при прогрессирующей миопии, снижение сроков такого укрепления, исключение травмирующих, токсических и воспалительных действий на глазное яблоко и окружающие его ткани орбиты.

B1

037996

037996

B1

Область техники

Изобретение относится к медицине, в частности к офтальмологии, и предназначено для укрепления склеры при прогрессирующей близорукости.

Уровень техники

Прогрессирующая близорукость остается одной из самых актуальных проблем современной офтальмологии. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в профилактике и лечении этого заболевания, последнее нередко приводит к развитию необратимых изменений глазного дна и к существенному снижению зрения в молодом трудоспособном возрасте, что становится причиной значительных ограничений в профессиональной деятельности или инвалидности по зрению (см. Либман Е.С., Рязанов Д.П., Калеева Э.В. "Инвалидность вследствие нарушения зрения в России". V Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. М., 2012, 2, 797-798 - [1]).

В связи с этим разработка новых эффективных способов патогенетически ориентированной терапии этого заболевания глаз является весьма актуальной научно-практической задачей.

В настоящее время установлено, что одним из ведущих патогенетических факторов возникновения и прогрессирования миопии (близорукости), сопровождающегося удлинением глазного яблока в передне-заднем направлении, является растяжение и ослабление склеральной оболочки глаза, связанное с развитием в ее соединительной ткани дистрофического процесса (см. Аветисов Э.С. "Близорукость". М., 1999, 285 с. - [2]; Иомдина Е.Н. "Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции". Зрительные функции и их коррекция у детей/Под ред. Аветисова С.Э., Кащенко Т.П., Шамшиновой А.М. М., 2006, 163-183 - [3]; Curtin V.J. "The Myopias: Basic science and clinical management". Harper and Row. Philadelphia. 1985 - [4]). Этот процесс проявляется в деструкции фибриллярных структур, снижении в склере по мере роста миопической рефракции уровня нерастворимого коллагена и повышении уровня его растворимых фракций, что свидетельствует об определенной незрелости коллагеновых структур склеры и о преобладании процессов их катаболизма над процессами синтеза. Такой дисбаланс во многом связан с недостаточным образованием внутри- и межмолекулярных связей (сшивок), стабилизирующих склеральный коллаген (см. Bailey A.J. "Intermediate labile inter molecular crosslinks in collagen fibrils". Biochim. Biophys. Acta. 1968. v.160, 447-453 - [5]). Как известно, поперечные сшивки играют исключительно важную роль в формировании оптимальных биомеханических характеристик ткани, поэтому выявленное снижение уровня поперечной связанности коллагена склеры при прогрессирующей миопии является важнейшим фактором, приводящим к ослаблению ее опорной функции и, как следствие, к удлинению передне-задней оси глаза и прогрессированию близорукости [3].

В связи с этим были разработаны различные методы укрепления этой оболочки глаза. В частности, широкое применение получили также хирургические методы укрепления склеры, предусматривающие использование различных пластических материалов (донорских и синтетических), которые располагались вокруг глазного яблока, захватывая задний полюс глаза и осуществляя его механическую поддержку, а также частично стимулирую склеральную ткань продуктами диссоциации трансплантатов (см. Е.П. Тарутта "Склероукрепляющее лечение и профилактика осложнений прогрессирующей близорукости". Зрительные функции и их коррекция у детей/Под ред. С.Э. Аветисова, Т.П. Кащенко, А.М. Шамшиновой. М., 2006, 191-202 - [6]; Ward B., Tarutta E. "The efficacy and safety of posterior pole buckles in the control of progressive high myopia". Eye, (Lond). 2009 Dec; 23(12): 2169-74 - [7]).

Недостатком существующих склероукрепляющих вмешательств является то, что клинически значимый эффект (стабилизация длины передне-задней оси глаза и рефракции) ограничивается в основном 1-2 годами, а затем (в отдаленные сроки наблюдения) прогрессирование миопии возобновляется [6].

Это обусловлено тем, что сама структура миопической склеры и после лечения остается патологически измененной, а поддерживающие свойства имплантатов со временем ослабевают.

Для укрепления ослабленной миопической склеры использовался также способ, предусматривавший введение под тенонову капсулу (фасцию) глаза на задненаружную поверхность склеры вспенивающейся гелеобразную полимерную композицию на основе сухого компонента, жидкого водосодержащего компонента, 3%-ного раствора перекиси водорода и комплексного соединения меди и пиридоксина - дихлорид[2-метил-3-окси-4,5-ди(оксиметил)пиридин]меди (II) (МНН - "Купир"), содержание которого в композиции составляет 0,11-0,31 вес.%. (см. патент РФ 2012336, 1987/1994. "Состав для лечения прогрессирующей близорукости". Аветисов Э.С., Винепкая М.И., Иомдина Е.Н. и др. - [8]). Полученная вспененная композиция в процессе постепенной деградации замещалась новообразованной соединительной тканью (капсулой), на поверхности склеры, в результате чего формировался новый биокомпозит "склера-соединительная ткань". Через 6 мес. после введения состава с Купиром толщина сформированной капсулы составляет в среднем 146 мкм, в то время как при введении полимерной композиции без Купира - 109 мкм. При этом биомеханические свойства новообразованного комплекса "склера-соединительная ткань" изменяются незначительно и статистически недостоверно: так, модуль упругости (наиболее важный параметр, свидетельствующий об эффекте склероукрепления) после введения состава с Купиром составляет $27,1 \pm 2,3$ МПа, а при введении состава без Купира $25,3 \pm 1,9$ МПа, т.е. увеличивается

всего на 7,1%.

Кроме того, процесс вспенивания композиции может привести к невоспроизводимым результатам, а сама вспененная композиция, находящаяся под теноновой капсулой не менее 12 мес. до полной резорбции, может существенно травмировать прилегающие ткани глаза.

Данное техническое решение принято за ближайший аналог.

В уровне техники отсутствуют сведения о возможности использования для склероукрепления композиций, вводимых неинвазивно, т.е. непосредственно в конъюнктивальный мешок глаза (например, с помощью инсталляций).

Наружная соединительная оболочка - конъюнктива, как известно, имеет хорошо развитую кровеносную и лимфатическую системы, надёжно защищающие находящуюся под конъюнктивой склеру от проникновения большинства химических соединений (см. Л.В. Шильников. Энциклопедия клинических глазных болезней. 2013, Научная книга, 380 с. - [9]).

В силу этого внешние оболочки глаза - конъюнктива, а также теноновая оболочка практически непроницаемы и для большинства лекарственных композиций, особенно для водорастворимых полярных веществ. И лишь небольшое количество малополярных липофильных веществ, малорастворимых в воде, например кортикостероиды, способны проникать через этот защитный барьер (см. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней: Справочник. Изд. 3-е. М.: Медицина, 1998 - 336 с. - [10]).

Поэтому к функциональным свойствам лекарственных средств, предназначенных для склероукрепления и введения путём инсталляций, помимо собственно их эффективного склероукрепляющего действия, необходимо также отнести их способность эффективно проникать через внешнюю конъюнктивальную оболочку и попадать в ткань склеры.

Сущность изобретения

Задача изобретения состоит в создании готовой к употреблению композиции на основе первичного амина с функциональными группами, способствующей существенному и быстрому увеличению упругопрочностных характеристик склеры при её неинвазивном введении в конъюнктивальную полость (что может использоваться при профилактике и лечения прогрессирующей близорукости), например в форме раствора, глазного геля или глазной лекарственной пленки (далее также - ГЛП), т.е. композиции, способной проникать в склеру непосредственно через конъюнктиву и теноновую оболочку.

Ещё одной задачей является создание композиции, основные компоненты которой предпочтительно были бы продуктами природного происхождения или получены на основе таких продуктов и, соответственно, характеризовались бы минимальной иммунной реакцией организма и меньшей вероятностью побочных эффектов, нежели известные из уровня техники аналоги.

Техническими результатами от использования заявляемого решения являются

укрепление склеры при прогрессирующей миопии и снижение сроков такого укрепления путем активации поперечной сшивки молекул коллагена склеры, исключение травмирующих, токсических и воспалительных действий на глазное яблоко и окружающие его ткани орбиты при лечении прогрессирующей близорукости;

удобство и неинвазивность воздействия - путём проведения обычных инсталляций, с помощью глазного геля или глазной лекарственной плёнки;

отсутствие токсических или воспалительных явлений на протяжении всего курса лечения композицией;

в область глазной орбиты не вводится никакое длительно находящееся там инородное тело (пеноматериал), что исключает его возможное повреждающее и раздражающее действие на глазное яблоко и окружающие его ткани орбиты.

Технические результаты достигаются за счет создания и применения композиции на основе первичного амина с функциональными группами в виде соли или в составе комплексного соединения с катионами Cu^{2+} и/или Zn^{2+} , или их смеси, причем функциональные группы представляют собой первичные аминогруппы и/или гидроксильные группы в качестве склероукрепляющего агента для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости. Композиция представляет собой водный раствор для инсталляций или глазной гель или глазную лекарственную пленку, содержащую в своем составе эффективное количество амина с функциональными группами в виде соли или комплексного соединения с катионами Cu^{2+} и/или Zn^{2+} , равное 0,15-7,0 вес. %.

Используемые амины с функциональными группами (далее также АФГ) в соответствии с настоящим изобретением имеют в своём составе первичные аминогруппы, а также карбоксильные, и/или гуанидиновые, и/или имидазольные, и/или гидроксильные, и/или альдегидные группы. Все эти функциональные группы потенциально являются реакционноспособными и могут участвовать в процессах сшивки коллагеновых молекул. При этом в молекуле амина с функциональными группами, выполняющего роль сшивающего агента, таковых должно быть не менее двух.

Особым критерием в выборе этих материалов является их нетоксичность или минимальная токсичность, поэтому большинство из используемых соединений природного происхождения. В соответствии с настоящим изобретением в качестве аминов с функциональными группами могут применяться аминокислоты, аминокислоты, производные этих аминокислот, олигопептиды, полипептиды, полиамины, произ-

водные 3-гидрокси-2-метилпиридина, аминсахариды или их смесь.

В качестве аминспиртов используются синтетические первичные амины, содержащие две и более гидроксиметильные группы, например 2-амино-2-метил-1,3-пропандиол, трис(гидроксиметил)аминометан или их смесь.

В качестве аминокислот используются известные природные и синтетические аминокислоты, содержащие две и более аминогруппы, например 2,4-диаминобутановую кислоту, или 2,5-диаминопентановую кислоту (орнитин), или 2,6-диаминогексановую кислоту (лизин), или 2,6-диамино-5-гидроксигексановую кислоту (гидроксилизин), или 2,7-диаминогептановую кислоту, или 2,8-диаминооктановую кислоту, или 2,9-диаминононановую кислоту, или 2,10-диаминодекановую кислоту, или 2,12-диаминододекановую кислоту, или 2-амино-5-гуанидинпентановую кислоту (аргинин), 2-амино-3-(4-имидазол)пропионовую кислоту (гистидин) или их смесь.

При этом могут быть использованы D-, L-(природные) оптические изомеры или их D,L-смесь (рацемат) указанных аминокислот.

В качестве производных приведенных выше аминокислот используются их лактамы и сложные эфиры (содержащие этерифицированные аминокислотные карбоксильные групп).

В качестве лактамов используются лактамы аминокислот, например 2,4-диаминобутановую кислоту или 2,5-диаминопентановую кислоту (орнитин), или 2,6-диаминогексановую кислоту (лизин), или 2,6-диамино-5-гидроксигексановую кислоту (гидроксилизин), или 2,7-диаминогептановую кислоту, или 2,8-диаминооктановую кислоту, или 2,9-диаминононановую кислоту, или 2,10-диаминодекановую кислоту, или 2,12-диаминододекановую кислоту, или 2-амино-5-гуанидинпентановую кислоту (аргинин), или 2-амино-3-(4-имидазол)пропионовую кислоту (гистидин) или их смесь.

При этом могут быть использованы лактамы D-, L-(природные) оптических изомеров или их D,L-смесь (рацемат) указанных аминокислот.

В качестве сложных эфиров приведенных выше аминокислот используют их этиловый эфир, пропиловый эфир, изопропиловый эфир, трет-бутиловый эфир, каприловый эфир, ундециловый эфир, лауриловый эфир, миристиловый эфир, олеиловый эфир, стеариновый эфир, эфир 1,2-пропиленгликоля, эфир 1,3-бутиленгликоля, эфир 1,4-бутиленгликоля, эфир глицерина или их смесь. При этом могут быть использованы сложные эфиры D-, L-(природные) оптических изомеров или их D,L-смесь (рацемат) указанных аминокислот.

В качестве олигопептидов используют гетеромерные олигопептиды, имеющие по крайней мере одно звено L-орнитина, L-лизина или L-гидроксилизина, например дипептиды: L-аланин-L-лизин, L-аргинин-L-лизин, L-валин-L-лизин, L-гидроксилизин-L-лизин, L-гидроксипролин-L-лизин, L-гистидин-L-лизин, глицин-L-лизин, L-изолейцин-L-лизин, L-лейцин-L-лизин, L-метионин-L-лизин, L-пролин-L-лизин, L-серин-L-лизин, L-тирозин-L-лизин, L-треонин-L-лизин, L-триптофан-L-лизин, L-фенилаланин-L-лизин, L-цистеин-L-лизин, или трипептиды: L-аланин-L-гистидин-L-лизин, L-аргинин-L-гистидин-L-лизин, L-валин-L-гистидин-L-лизин, L-гидроксилизин-L-гистидин-L-лизин, L-гидроксипролин-L-гистидин-L-лизин, L-лизин, L-гистидин-L-гистидин-L-лизин, глицин-L-гистидин-L-лизин, L-изолейцин-L-гистидин-L-лизин, L-лейцин-L-гистидин-L-лизин, L-метионин-L-гистидин-L-лизин, L-пролин-L-гистидин-L-лизин, L-серин-L-гистидин-L-лизин, L-тирозин-L-гистидин-L-лизин, L-треонин-L-гистидин-L-лизин, L-триптофан-L-гистидин-L-лизин, L-фенилаланин-L-гистидин-L-лизин, L-цистеин-L-гистидин-L-лизин или их смесь.

В качестве полипептидов используют гомомерные соединения, полученные на основе аминокислот, содержащих две аминогруппы: поли-L-орнитин, поли-L-лизин, поли-L-гидроксилизин, поли-L-аргинин или их смесь. При этом используют соединения, имеющие молекулярную массу от 300 (соответствует димеру) до 30000.

В качестве полиаминов могут использоваться природные или модифицированные природные соединения, содержащие 2-4 основные аминогруппы или гуанидиновые группы, в частности

диамины или аминогуанидины: путресцин (1,4-диаминбутан), 1,4-пиперазин, 2-гидроксипутресцин, кадаверин (1,5-пентаметилендиамин), агматин [1-(4-аминобутил)гуанидин], 1,8-диаминооктан, 1,12-диаминододекан, 2,2'-(этилендиокси)бис(этиламин), 4,9-диокса-1,12-додекандиамин, 3,6,9-триокса-1,11-ундекандиамин, 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин;

спермидин и его производные: 1-метилспермидин, 2-метилспермидин, 3-метилспермидин, 8-метилспермидин, 1,1-диметилспермидин, 2,2-диметилспермидин, 3,3-диметилспермидин, 5,5-диметилспермидин, 5,8-диметилспермидин, 8,8-диметилспермидин, 2-гидроксиспермидин, гомоспермидин;

спермин и его производные: спермин, 1-метилспермин, 6-метилспермин, 1,12-диметилспермин, 5,8-диметилспермин, 1,1,12,12-тетраметилспермин, 3,3,10,10 - тетраметилспермин, норспермин, или их смесь. В качестве производных 3-гидрокси-2-метилпиридина используются природные соединения различного строения, содержащие третичную аминогруппу, например: пиридоксин, пиридоксин-5-фосфат, пиридоксаль, пиридоксаль-5-фосфат, пиридоксамин, пиридоксамин-5-фосфат или их смесь.

В качестве аминсахаридов используют природные соединения, содержащие первичную аминогруппу, например: D-глюкозамин (хитозамин) (2-амино-2-дезоксид-глюкоза), D-галактозамин (хондро-замин) (2-амино-2-дезоксид-галактоза), D-маннозамин (2-амино-2-дезоксид-манноза), D-фукозамин (2-

амино-2,6-дидезокси-D-галактоза), нейраминовая кислота (5-амино-3,5-дезокси-D-глицеро-D-галактононулозоновая кислота) или их смесь.

Вышеназванные олигопептиды и полипептиды, а также полиамины из-за своей высокой эффективности могут использоваться в концентрациях меньших, чем заявляемые интервалы концентраций, приведенные ниже. Для разных типов композиций эта концентрация может составлять 0,05-0,3 вес.%. Однако предпочтительно их использовать в сочетании с другими АФГ, например с аминокислотами, так, чтобы суммарная концентрация обоих типов сшивателей находилась в заявляемом интервале.

АФГ, содержащие в своём составе основные аминогруппы и их водные растворы, имеют щелочную реакцию. Поэтому их использование возможно только в нейтрализованной форме - в виде соли или комплексного соединения с катионом переходного металла. Такого рода соль может быть получена при нейтрализации амина с функциональными группами кислотой.

В качестве кислот для нейтрализации АФГ в соответствии с настоящим изобретением используются низкомолекулярные кислоты синтетического или природного происхождения, имеющие одну или несколько кислотных групп и образующие нетоксичные или малотоксичные соли, например неорганические - хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, серная, фосфорная кислота или органические кислоты - уксусная, или дихлоруксусная, или пивалевая (триметилуксусная), или гликолевая, или молочная, или глутаминовая, или пироглутаминовая, или аспарагиновая кислота, или аскорбиновая, или валерьяновая, или пеларгоновая, или каприновая, или ундециловая, или лауриновая, или миристиновая, или ундециленовая, или сорбиновая, или пировиноградная кислота, или янтарная, или фумаровая, или малеиновая, или адипиновая, или пимелиновая, или себациновая, или азелаиновая кислота, или яблочная, или винная, или лимонная кислота, муциновая (галактаровая), или никотиновая (витамин РР), или салициловая, или фенилуксусная, или 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензолуксусная (Диклофенак), или галловая (3,4,5-триоксibenзойная кислота), или пантотеновая (витамин В₃), или фолиевая (витамин В₉), или азиатиковая, или мадекассоновая кислота или их смесь.

Кроме низкомолекулярных кислот для нейтрализации АФГ могут использоваться полимерные кислоты: полиакриловая кислота или сополимеры акриловой кислоты или их смесь, причём в качестве сополимеров акриловой кислоты используют метакриловую, малеиновую, итаконовую кислоту, N-винилпирролидон или их смесь.

Указанные полимерные кислоты имеют молекулярную массу 1000-30000. Из-за такой сравнительно невысокой молекулярной массы эти полимеры могут проникать в склеру через конъюнктиву и теноновую оболочку, а также легко выводятся из организма.

Двух- и более основные низкомолекулярные кислоты, а также полимерные кислоты могут использоваться также в частично нейтрализованной форме, которую получают при их нейтрализации основанием до степени нейтрализации не более 0,5. При этом в качестве основания используются гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов (Na, K, Ca, Mg) и амины: аммиак, первичные, вторичные, третичные органические амины или их смеси.

Известно, что в глазах с высокой миопией (в экваториальном и заднем отделах склеры, а также в сосудистой оболочке) выявлено достоверное снижение уровня цинка, меди, железа и некоторых других микроэлементов, принимающих участие в метаболизме соединительной ткани, в частности в процессе образования стабилизирующих поперечных связей в коллагеновом волокне, а также в функционировании антиокислительной защитной системы организма (см. Е.Н. Иомдина. "Биомеханика склеральной оболочки глаза при миопии: диагностика нарушений и их экспериментальная коррекция". Дисс. докт. биол. наук. М., 2000, 316 с. - [11]). Дисбаланс указанных микроэлементов, связанный с нарушением структуры склеры при миопии, является одним из существенных факторов, обуславливающих изменение биомеханических характеристик склеры, т.е. ослабление ее опорных свойств. Поэтому введение в композицию наряду с АФГ соединений переходных металлов (меди и цинка) для решения поставленной задачи укрепления ткани склеры физиологически целесообразно.

Наилучшей формой использования этих переходных металлов в соответствии с настоящим изобретением является их применение в иммобилизованном виде - в виде комплексных соединений с используемыми аминами. Указанные катионы переходных металлов взаимодействуют с основными аминами, а также с аминокислотами, давая устойчивые нейтральные комплексы (координационные соединения) (см. "Координационная химия" Скопенко В.В., Цивадзе А.Ю., Савранский Л.И., Гарновский А.Д. М.: ИКЦ "Академкнига", 2007, 487 с. - [12]).

Как известно, в комплексных соединениях центральный атом (комплексообразователь) связывает одну или несколько молекул лиганда в зависимости от координационного числа комплексообразователя и дентности лиганда (количество в нём функциональных групп - связывающих центров).

Амины с функциональными группами при взаимодействии с катионами переходных металлов обычно выступают как бидентные лиганды. В то же время катионы Cu^{2+} и Zn^{2+} имеют координационное число 4, поэтому при взаимодействии аминов с функциональными группами они образуют устойчивые комплексные соединения с двумя молекулами этих лигандов. (см. Conato C, Contino A., Maccagnone G., Magr A., Remelli M., Tabb G. Copper (II) complexes with l-lysine and l-ornithine: is the side-chain involved in the coordination. A thermodynamic and spectroscopic study. *Thermochimica Acta*, 362, № 1, 2000, 13-23. -

[13]; Н.Г.Фурманова, Ж.И. Бердалиева, Т.С. Черная, В.Ф. Реснянский, Н.К. Шыйтиева, К.С. Сулайманкулов. Синтез и кристаллические структуры координационных соединений пиридоксина с сульфатами цинка и кадмия. Кристаллография. 2009, 54, № 2, 255-261 - [14]).

Указанные переходные металлы - катионы Cu^{2+} и Zn^{2+} используются в составе солей со следующими анионами: хлорид, бромид, нитрат, сульфат, ацетат, гликолат, лактат или их смесь.

Все перечисленные соединения АФГ (соединения, сшивающие коллаген) разновидности активного вещества, применяемого в составе заявленного изобретения.

Настоящее техническое решение, по существу, представляет собой альтернативные варианты форм заявляемой композиции:

водный раствор, предназначенный для инстилляций (может содержать гелеобразователь для пролонгирования действия);

глазной гель (содержит сшитый гелеобразователь), закладываемый за нижнее веко;
лекарственная плёнка, закладываемая за нижнее веко.

Получение заявленной композиции.

Активное вещество - "соль или комплексное соединение переходного металла на основе первичного амина с функциональными группами" (соединение АФГ) может быть получено в водной среде и применяться в виде раствора, а также может быть выделено в сухом виде при удалении используемых растворителей и в дальнейшем использоваться для приготовления соответствующих растворов.

Соединение АФГ может быть получено в среде этанола или смеси вода-этанол, предпочтительно в концентрированном виде, и применяться без выделения, например, для получения лекарственных плёнок.

Следует также отметить, что некоторые соединения АФГ выпускаются в качестве готового реактива.

Кроме того, соединения АФГ, будучи расплавленными, могут перерабатываться совместно с полимерным связующим в глазные лекарственные плёнки, например, экструзионным способом.

Вещества, состоящие из соли АФГ, готовятся при нейтрализации исходного АФГ, содержащие основные аминогруппы, соответствующей кислотой, взятой в стехиометрическом количестве или близким к нему, что определяется необходимым конечным значением рН. Поскольку кислоты, используемые для нейтрализации АФГ в соответствии с настоящим изобретением, в большинстве своем, слабые, их необходимо использовать в количествах, превышающих стехиометрические для достижения нейтральных значений рН. Реакция получения соли АФГ проводится в дистиллированной воде, изотоническом растворе, этаноле или их смеси.

Подобная композиция может быть также получена при растворении в водной среде уже имеющейся (предварительно полученной) соли амина с функциональными группами и кислоты, обычно сильной, например хлористоводородной. В этом случае корректировка величины рН до необходимого значения может осуществляться добавлением соответствующих количеств основания, предпочтительно амина, например трис(гидроксиэтил)аминометана, L-лизина или пиридоксина.

Для нейтрализации соединений АФГ используют низкомолекулярные и полимерные кислоты: полиакриловую кислоту или сополимеры на её основе, а также их частично нейтрализованная форма или их смесь.

Частично нейтрализованную форму полимерных кислот получают при нейтрализации полимерной кислоты основанием до степени нейтрализации не более 0,5. При этом в качестве основания используются гидроксиды щелочных металлов (Na, K) и амины: аммиак, первичные, вторичные, третичные амины или их смеси.

Как известно, на комфортность глазных капель большое влияние оказывает значение рН. Большинство глазных капель имеет рН в пределах 5,0-9,0. При значениях рН > 9 и < 5,0 глазные капли вызывают при закапывании негативную реакцию (сильное слезотечение и чувство жжения).

Заявляемая композиция в виде раствора, предназначенного для укрепления склеры, должна иметь рН 5,5-8,0, предпочтительно 7,0-7,4.

Заявляемая композиция на основе комплексного соединения переходного металла готовится при взаимодействии АФГ с солью соответствующего переходного металла (Cu^{2+} или Zn^{2+}), взятой в стехиометрическом количестве или близким к нему, что определяется необходимым конечным значением рН. Реакция проводится в водной среде или этаноле. Подобная композиция может быть также получена при растворении в водной среде уже имеющегося (предварительно полученного) комплексного соединения на основе АФГ и соответствующей соли переходного металла.

Заявляемая композиция может применяться в виде раствора, полученного на основе дистиллированной воды, изотонического раствора или их смеси.

В качестве изотонического раствора используют физиологический (0,9 вес.% NaCl), сбалансированный физиологический раствор BBS (раствор Хенкса) или водные растворы неионных соединений, такие как глицерин, сорбит, маннит, пропиленгликоль или декстроза, концентрация которых, предпочтительно, не более 4 вес.%. При получении в дистиллированной воде раствора соединения АФГ с концентрацией меньшей, чем изотоническая, его желательнее изотонировать введением соответствующего количества изотонической добавки (в сухом виде).

При применении композиции в виде раствора и глазного геля полимерный гелеобразователь ис-

пользуется в виде водной среды (предварительно полученного полимерного раствора соответствующей концентрации) или вносится в уже приготовленный водный раствор АФГ в концентрированном виде в соответствующем количестве.

При применении композиции в виде раствора используют водорастворимые полимеры. При применении композиции в виде глазного геля - только сшитые гели.

Способ получения гелеобразователя на основе сшитой полиакриловой кислоты и её сополимеров с С10-30-алкилакрилатами, имеющей кислую реакцию, включает предварительное диспергирование этих полимерных кислот в воде при перемешивании и последующую нейтрализацию основанием, в качестве которого используются гидроксиды щелочных металлов (Na, K) или амины: аммиак, первичные амины, включая АФГ, или их смеси.

Раствор для инстилляций и глазной гель.

Композиция в виде водного раствора на основе соединения АФГ может быть получена на основе дистиллированной воды, изотонического раствора или их смеси.

В качестве изотонического раствора используют физиологический (0,9 вес.% NaCl), сбалансированный физиологический раствор BBS (раствор Хенкса) или водные растворы неионных соединений, такие как глицерин, сорбит, маннит, пропиленгликоль или декстроза. При получении в дистиллированной воде раствора соединения АФГ с концентрацией меньшей, чем изотоническая, его желателно изотонировать введением соответствующего количества изотонической добавки (в сухом виде).

В соответствии с настоящим техническим решением концентрация активного соединения АФГ в растворе для укрепления склеры предпочтительно составляет 0,15-7,0 вес.%. При больших концентрациях возможны нежелательные побочные эффекты, например раздражение прилегающих тканей. При меньших концентрациях эффект от использования заявляемой композиции незначителен.

Для пролонгирования действия заявляемая композиция в виде раствора может содержать полимерный гелеобразователь: гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат, поливиниловый спирт, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилгуар, или блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль (например, Kolliphor® P188 и P407, BASF), или поли-N-винилпирролидон, или Na-карбоксиметилцеллюлозу. Те же гелеобразователи в сшитом виде или соли сшитой полиакриловой кислоты и её сополимеров с С10-30-алкилакрилатами (например, Carbopol®, Noveon, Inc.) используются для получения глазного геля с пролонгированным действием.

Содержание гелеобразователя в композиции составляет 0,1-5,0 вес.%. Такой широкий диапазон концентраций и варьирование природы гелеобразователя позволяет получать композиции согласно изобретению для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости с разнообразными свойствами. Так, композицию в виде раствора для инстилляций получают при использовании гелеобразователя в несшитом виде или при его отсутствии (см. табл. 1), а глазной гель (имеющий более высокую вязкость, чем раствор для инстилляций) - при использовании сшитого гелеобразователя (см. табл. 2). При этом необходимо отметить, что при использовании гелеобразователя вязкость водного раствора определяется не только его содержанием, но и его природой и молекулярной массой, а также в значительной степени тем, в сшитой или несшитой форме он используется.

В полученный раствор после введения основных компонентов могут добавляться консерванты, например хлорбутанол гидрат, цетилпиридиний хлорид, бензалконий хлорид, метиловый эфир параоксибензойной кислоты (Нипагин), пропиловый эфир параоксибензойной кислоты (Нипазол), а также другие дополнительные ингредиенты.

Таблица 1. Состав композиции в виде водного раствора для укрепления склеры

Компонент	Содержание, вес.%
соединение АФГ	0,15-7,0
гелеобразователь	0-2,0
изотоническое вещество	0-4,0
консервант и вспомогательные компоненты	0-0,2
дистиллированная вода	остальное

Таблица 2. Состав композиции в виде глазного геля для укрепления склеры

Компонент	Содержание, вес.%
соединение АФГ	0,15-7,0
гелеобразователь	0,1-5,0
изотоническое вещество	0-4,0
консервант и вспомогательные компоненты	0-0,2
дистиллированная вода	остальное

Глазные лекарственные плёнки.

Применение композиции в виде глазных лекарственных плёнок, как известно, увеличивает эффективность их применения и, одновременно, снижает раздражающее или токсическое действия на глаз, поскольку, постепенно освобождаясь из пленок, действующее вещество композиции длительно и равномерно поступает в конъюнктиву и роговую оболочку, а количество его, отводимое в нос со слезной жидкостью, невелико.

Важными качествами ГЛП являются также стабильность, позволяющая хранить их до двух лет, высокая стерильность и незначительная опасность инфицирования, удобство закладывания в конъюнктивальный мешок как медицинским персоналом, так и самим больным.

К полимерным носителям для глазных лекарственных пленок с различными видами терапевтической активности предъявляются следующие специфические требования: - полимеры должны быстро набухать в слезной жидкости сразу после помещения ее в конъюнктивальную полость с целью снижения травмирующего действия на окружающие ткани;

полимеры должны полностью растворяться в слезной жидкости с образованием вязких растворов, способных обволакивать ткани глаза и долго удерживаться на их поверхности;

полимеры должны долго связывать используемые активные вещества композиции, обеспечивая пролонгированное терапевтическое действие.

В настоящем изобретении в состав глазных плёнок включается соединение АФГ. Его содержание в лекарственных плёнках предпочтительно составляет 5-50 вес.% (табл. 3).

В качестве полимерного связующего для композиции в данном техническом решении используют различные синтетические и природные полимеры: полиакриламид и его сополимеры, поливинил-N-пирролидон и его сополимеры, поливиниловый спирт, Na-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, альгинат натрия, хитозан.

Таблица 3. Состав композиции в виде ГЛП для укрепления склеры

Компонент	Содержание, вес.%
соединение АФГ	3,0-30,0
пластификатор и вспомогательные компоненты	1,0-5,0
полимерный носитель	остальное

Для получения композиции в виде ГЛП готовят совместный раствор на основе описанного выше соединения АФГ и полимерного носителя в водной, водно-спиртовой или спиртовой среде. Дополнительно в этот раствор может вноситься также пластификатор и вспомогательные компоненты (например, ПАВы). После этого полученный однородный раствор компонентов выливается на подложку и высушивается. Из сформированной полимерной ленты вырезают или вырубают плёнки необходимой формы и размеров.

Композиция в виде ГЛП может готовиться также при совместной экструзионной переработке соединения АФГ и полимерного связующего.

При использовании заявляемая композиция в виде ГЛП, содержащей соединение АФГ, помещается в конъюнктивальный мешок и, смачиваясь слезной жидкостью и набухая, переходит в эластичное мягкое состояние и удерживается в нижнем конъюнктивальном своде до полного растворения.

Примеры применения заявляемой композиции.

Для укрепления склеры с помощью инсталляций композиция в виде раствора вводилась ежедневно в конъюнктивальный мешок левого глаза кроликов породы "Шиншилла", правый интактный глаз служил контролем. Курс лечения состоял из ежедневных инстилляций 2 раза в день по 1-2 капли в течение 1 месяца. В этот период и в течение 1 месяца после окончания курса инстилляций методом биомикроскопии контролировалось состояние глаз кроликов. Никаких токсических или воспалительных явлений обнаружено не было. В конце срока наблюдения глаза были энуклеированы и использованы для приготовления образцов склеры.

Для укрепления склеры с помощью глазного геля гелевая субстанция весом 20-25 мг ежедневно в течение 1 месяца шпателем закладывалась за нижнее веко левого глаза кроликов породы "Шиншилла", правый интактный глаз служил контролем. В этот период и в течение 1 месяца после окончания курса лечения методом биомикроскопии контролировалось состояние глаз кроликов. Никаких токсических или воспалительных явлений обнаружено не было. В конце срока наблюдения глаза были энуклеированы и использованы для приготовления образцов склеры.

Для укрепления склеры с помощью глазной лекарственной плёнки различные виды плёнок весом по 15 мг закладывались ежедневно в течение 1 месяца в нижний конъюнктивальный свод левого глаза кроликов породы "Шиншилла", правый интактный глаз служил контролем. В этот период и в течение 1 месяца после окончания курса инстилляций методом биомикроскопии контролировалось состояние глаз кроликов. Никаких токсических или воспалительных явлений обнаружено не было. В конце срока наблюдения глаза были энуклеированы и использованы для приготовления образцов склеры.

Биомеханические показатели склеры млекопитающего после применения заявляемой композиции.

Для определения биомеханических показателей склеры (разрывной нагрузки P (Н), прочности при разрыве σ (МПа), относительного удлинения при разрыве ε (%) и модуля упругости E (МПа) из этих тканей специальным ножом с двумя режущими поверхностями вырезали стандартные образцы шириной 4,0 мм. После измерения их толщины на аппарате PosiTector 6000 фирмы DeFelsko (США) образцы помещали в зажимы деформационной машины Autograph AGS-H фирмы Shimadzu (Япония) и проводили механические испытания. Зависимость "напряжение-деформация", получаемая в процессе растяжения образца (скорость 1 мм/мин) вплоть до разрыва, непрерывно записывалась в цифровом и графическом режиме компьютерным блоком аппарата.

Данные биомеханических испытаний склеры приведены в табл. 4.

Таблица 4. Механические испытания склеры кроликов после введения композиции

№ прим ера	Концентрация соединения АФГ, вес. %	Механические показатели склеры после лечения				Отношение механических показателей после и до лечения			
		P , Н	σ , МПа	ε , %	E , МПа	P/P_0	σ/σ_0	$\varepsilon/\varepsilon_0$	E/E_0
1 ¹	1,0	16,3	12,7	23,0	34,2	1,10	1,22	0,90	1,14
2 ¹	3,3	23,8	14,7	29,8	38,1	1,24	1,40	0,69	1,38
3 ¹	2,0	17,4	19,9	25,7	28,5	1,62	1,29	0,95	1,42
4 ¹	0,5	24,0	8,8	25,0	29,7	1,29	1,30	0,70	1,19
5 ¹	0,15	19,5	11,9	31,4	36,2	1,14	1,20	0,68	1,12
6 ¹	7,0	22,5	22,7	35,4	31,9	1,69	1,46	0,70	1,72
7 ¹	2,0	18,9	24,0	28,7	29,6	1,78	1,49	0,83	1,34
8 ¹	4,0	17,0	15,7	34,7	40,3	1,46	1,51	0,75	1,51
9 ¹	4,0	24,0	13,9	23,8	42,1	1,21	1,40	0,69	1,56
10 ¹	2,0	21,2	10,5	36,2	34,6	1,60	1,27	0,91	1,30
11 ¹	2,0	18,3	20,1	26,6	39,3	1,33	1,41	0,87	1,26
12 ²	1,0	21,7	23,4	28,9	45,1	1,66	1,25	0,71	1,18
13 ²	1,5	16,9	13,4	38,4	35,8	1,85	1,39	0,63	1,39
14 ³	10,0	24,4	26,3	32,3	33,5	1,55	1,58	0,69	1,59

¹ - водный раствор;

² - глазной гель;

³ - ГЛП.

Как видно из таблицы, биомеханические показатели склеры, в которые вводилась композиция, значительно превышают соответствующие показатели интактной склеры. Увеличение прочности склеры при разрыве σ/σ_0 - в 1,20-1,58 раза, а увеличение наиболее важного биомеханического критерия - модуля упругости E/E_0 для склеры - в 1,12-1,72 раза. Это свидетельствует о высокой эффективности используемой композиции для укрепления соединительной ткани склеры, включая его способность эффективно проникать через внешнюю конъюнктивальную оболочку и попадать в ткань склеры.

В то же время для лечения прогрессирующей близорукости можно ограничиться и менее выраженным укрепляющим эффектом. При этом степень повышения прочности при разрыве и модуля упругости можно снизить, уменьшая концентрацию вводимых компонентов в пределах заявляемого диапазона или сократив число инсталляций или длительность курса инсталляций.

Предполагаемый принцип сшивки коллагена при применении заявляемой композиции.

Как известно, коллагеновые фибриллы (волокна) стабилизируются целой системой поперечных сшивок (см. [5] и Bailey A.J., Paul R.G., Knott L. "Mechanism of maturation and ageing of collagen". Mech. Ag. Dev. 1998, 106, 1-56 - [15]) и при их формировании особенно важным является стадия образования аль-лизина (альдегидного производного лизина) в результате реакции дезаминирования боковых цепей лизина или гидроксизина под действием фермента лизилоксидазы (медь-содержащий фермент, в котором в качестве кофактора выступает пиридоксаль). Далее спонтанно, без участия ферментов, образуется основание Шиффа с пространственно сближенной аминогруппой остатка лизина, находящегося в другой полипептидной цепи. Возникающая при этом связь $-N=CH-$, сама по себе являясь малоустойчивой, может восстанавливаться до стабильной насыщенной связи, превращаясь в чрезвычайно прочную сшивку - лизинонорлейцин.

В данном техническом решении, как можно предположить, при введении в ткани склеры соединений АФГ, имеющих первичные аминогруппы, на первой стадии процесса происходит их реакция с альдегидными группами аль-лизина в соседних пептидных цепочках с образованием соответствующего основания Шиффа с его последующим восстановлением в стабильную насыщенную структуру.

На второй стадии процесса после ковалентной иммобилизации АФГ в зависимости от природы оставшихся функциональных групп в его молекуле принципиально возможны следующие реакции, приводящие к дополнительному сшиванию фибриллярных коллагеновых структур склеры:

аминоспирты: свободные гидроксилсодержащие группы в их составе могут реагировать с альдегидными группами аль-лизина в соседних коллагеновых волокнах с образованием ацетальных групп;

аминокислоты, олиго- и полипептиды, а также полиамины: свободные аминогруппы в составе этих соединений могут реагировать с альдегидными группами аль-лизина в соседних коллагеновых волокнах;

производные 3-гидрокси-2-метилпиридина содержат по крайней мере две функциональные группы: альдегидную, первичную аминогруппу, спиртовые группы, которые могут непосредственно реагировать с соответствующими функциональными группами в соседних коллагеновых волокнах;

аминосахариды: в реакционноспособной таутомерной альдозной форме, в отличие от инертной пиранозной кольцевой формы, могут реагировать с аминогруппами в боковых цепях остатков лизина, гидроксизина или аргинина в коллагеновых волокнах. Кроме того, возможно участие в процессах сшивания спиртовых групп этих соединений с альдегидными группами аль-лизина.

Кроме того, можно предположить, что используемые АФГ стимулируют синтез коллагена (проколлагена) в фибробластах - клетках, его вырабатывающих.

Таким образом, при использовании первичного амина с функциональными группами, как можно предположить, достигаемый эффект укрепления склеры связан со значительным увеличением плотности сшивок фибриллярных коллагеновых структур склеры, несмотря на различную природу функциональных групп этих сшивающих агентов.

Показания для применения заявляемой композиции.

Показанием для применения заявляемой композиции для укрепления склеры является прогрессирующая близорукость, в первую очередь у детей и подростков. Укрепление склеры проводится с целью стабилизации миопического процесса и профилактики развития миопических осложнений на глазном дне. Именно в этом возрастном периоде интенсивное прогрессирование близорукости (при высоком годичном градиенте, т.е. увеличении степени миопии более чем на 1 дптр/год), сопровождающееся патологическим растяжением склеральной оболочки глаза, приводит к появлению осложнений, локализующихся вначале преимущественно на периферии глазного дна.

С возрастом на фоне дальнейшего прогрессирования миопии эти изменения распространяются на центральные отделы глазного дна, что приводит к необратимой потере зрения, к существенному ограничению трудоспособности и инвалидизации пациента. Укрепление склеры на ранних стадиях миопического процесса позволит предотвратить развитие этих тяжелых осложнений. Использование для укрепления склеры неинвазивных вмешательств (например, месячного курса инстилляций заявляемой композиции в виде водного раствора) вместо применяющихся в настоящее время склеропластических операций особенно важно, учитывая детский контингент, которому в первую очередь показано склероукрепляющее лечение.

Основными преимуществами применения заявляемого технического решения являются

высокая эффективность процесса укрепления склеры, что значительно повышает её механическую устойчивость и проявляется в повышении её прочности при разрыве и модуля упругости;

достижение выраженного склероукрепляющего эффекта сразу же после окончания курса лечения;

удобство и неинвазивность воздействия - путём проведения обычных инстилляций, с помощью глазного геля или глазной лекарственной плёнки;

отсутствие токсических или воспалительных явлений на протяжении всего курса лечения;

в область глазной орбиты не вводится никакое длительно находящееся там инородное тело (пеноматериал), что исключает его возможное повреждающее и раздражающее действие на глазное яблоко и окружающие его ткани орбиты.

Все эти преимущества изобретения имеют ключевое значение для клинической практики: при их простом неинвазивном применении достигается высокий склероукрепляющий эффект, позволяющий остановить процесс патологического растяжения опорной оболочки глаза и тем самым стабилизировать миопический процесс и предотвратить развитие патологических изменений на глазном дне, связанных с прогрессированием близорукости.

Промышленная применимость

Примеры.

Пример 1. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой растворяют 0,132 г ($9,06 \times 10^{-4}$ моль) D-лизина, Sigma в 10,0 мл сбалансированного физиологического раствора BBS, а затем в раствор амина в качестве нейтрализующего агента добавляют раствор 0,0652 г ($9,06 \times 10^{-4}$ моль) полиакриловой кислоты (M_w 1800), Aldrich в 10,0 мл дистиллированной воды и перемешивают в течение 15 мин. Далее дополнительное количество раствора полиакриловой кислоты использовалось до доведения рН до значения 7,4.

Приготовленный 1,0 вес.% раствор соли АФГ разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл, которые стерилизуют автоклавированием при 121°C (1,1 атм) в течение 10 мин.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры. Для этого она вводилась ежедневно путем инстилляций в конъюнктивальный мешок левого глаза кролика породы "Шиншилла", правый интактный глаз служил контролем. Курс лечения состоял из ежедневных инстилляций 2 раза в день по 1-2 капли в течение 1 месяца. В этот период и в течение 1 месяца после окончания курса инстилляций методом биомикроскопии контролировалось состояние глаз кроликов. Никаких токсических или воспалительных

явлений обнаружено не было. В конце срока наблюдения глаза были энуклеированы и использованы для приготовления образцов склеры.

Пример 2. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой растворяют 2,13 г ($1,61 \times 10^{-2}$ моль) L-орнитина, Sigma в 70,0 мл дистиллированной воды, а затем растворённый амин нейтрализуют 1,03 г ($0,537 \times 10^{-2}$ моль) лимонной кислоты, растворённой в 26,0 мл дистиллированной воды. Далее дополнительное количество раствора себациновой кислоты использовалось до доведения pH до значения 7,4. Приготовленный 3,3 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Durapore® (PVDF), Millipore с порами 0,22 мкм и в стерильных условиях разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инстилляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 3. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой растворяют 0,803 г ($0,554 \times 10^{-2}$ моль) спермидина, Sigma в 80,0 мл дистиллированной воды, а затем растворённый амин нейтрализуют 1,195 г ($1,66 \times 10^{-2}$ моль) полиакриловой кислоты (M_w 1800), Aldrich, растворённой в 18,0 мл дистиллированной воды. Далее дополнительное количество раствора полиакриловой кислоты использовалось до доведения pH до значения 7,4. Приготовленный 2,0 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инсталляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 4. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой растворяют 0,437 г ($2,17 \times 10^{-3}$ моль) спермина, Sigma, в 70,0 мл сбалансированного физиологического раствора, а затем растворённый амин нейтрализуют 0,0633 г ($4,34 \times 10^{-3}$ моль) адипиновой кислоты, растворённой в 30,0 мл сбалансированного физиологического раствора. Далее дополнительное количество раствора адипиновой кислоты использовалось до доведения pH до значения 7,4. Приготовленный 0,5 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инсталляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 5. В стеклянной колбе 0,15 г пиридоксамин дигидрохлорида, Fluka, при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 100,0 мл дистиллированной воды, после чего по каплям добавляют 5,0 вес.% водный раствор трис(гидроксиметил)аминометана до значений pH 7,2. Полученный 0,15 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инсталляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 6. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой растворяют 4,20 г ($2,54 \times 10^{-3}$ моль) пиридоксина, Sigma в 50,0 мл дистиллированной воды, а затем растворённый амин нейтрализуют 1,78 г ($2,54 \times 10^{-3}$) полиакриловой кислоты (M_w 1800), Aldrich, растворённой в 28,0 г дистиллированной воды. Далее дополнительное количество раствора полиакриловой кислоты использовалось до доведения pH до значения 7,4. Приготовленный 7,0 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инсталляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 7. В стеклянной колбе 2,00 г D-галактозамин гидрохлорида, Sigma при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 98,0 мл дистиллированной воды, после чего по каплям добавляют 50 вес.% водный раствор пиридоксина до значений pH 7,4. Полученный 2,0 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инстилляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 8. В стеклянной колбе 2,74 г ($1,88 \times 10^{-2}$ моль) D,L-лизина, Sigma при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 80,0 мл дистиллированной воды, а затем к полученному раствору добавляют 1,26 г ($0,94 \times 10^{-2}$ моль) CuCl_2 , растворённого в 16,0 мл дистиллированной воды. Полученный 4,0 вес.% раствор комплексного соединения АФГ, имеющий pH 6,8, стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инстилляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 9. В стеклянной колбе 3,49 г ($1,62 \times 10^{-2}$ моль) D-глюкозамин хлоргидрата, Sigma при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 60,0 мл дистиллированной воды, а затем к полученному раствору в течение 5 мин добавляют 0,65 г ($1,62 \times 10^{-2}$ моль) NaOH, растворённые в 16 мл дистиллированной воды, а затем к полученному свободному амину добавляют 1,09 г ($0,812 \times 10^{-2}$ моль) CuCl_2 , раство-

рэнного в 20 мл дистиллированной воды. Полученный 4,0 вес.% раствор комплексного соединения АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инстилляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 10. В стеклянной колбе 1,436 г ($0,850 \times 10^{-2}$ моль) пиридоксина, Sigma, при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 80,0 мл дистиллированной воды, а затем к полученному раствору добавляют 0,564 г ($0,425 \times 10^{-2}$ моль) CuCl_2 , растворённого в 19,0 мл дистиллированной воды.

Полученный 2,0 вес.% раствор комплексного соединения АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инсталляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 11. В стеклянной колбе 1,429 г ($0,845 \times 10^{-2}$ моль) пиридоксина, Sigma при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 80,0 мл дистиллированной воды, а затем к полученному раствору добавляют 0,571 г ($0,422 \times 10^{-2}$ моль) ZnCl_2 , растворённого в 18 мл дистиллированной воды. Полученный 2,0 вес.% раствор комплексного соединения АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инсталляций по методике, описанной в примере 1.

Пример 12. Гель на основе сшитого сополимера акриловой кислоты и С10-30-алкилакрилатов.

Для предварительного приготовления 0,5 вес.% суспензии полимерной кислоты (гелеобразователя) 0,80 г сшитого сополимера акриловой кислоты и С10-30-алкилакрилатов (Carbopol Ultrez 20, Noveon, Inc.) добавляют при интенсивном перемешивании механической мешалкой к 160 г дистиллированной воды и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. К полученной суспензии, имеющей рН 3,2 в течение 5 мин добавляют раствор 0,96 г трис(гидроксиметил)аминометана, Sigma в 14 г дистиллированной воды. В результате реакции нейтрализации используемая полимерная кислота (гелеобразователь) постепенно растворяется, переходя в солевую форму, и после выдержки в течение 10 мин образуется 1,0 вес.% прозрачный вязкий гель, имеющий рН 6,8. Далее гель стерилизуют автоклавированием при 121°C (1,1 атм) в течение 10 мин. Полученный гель используется непосредственно в качестве глазного геля для лечения близорукости.

Пример 13. Гель, полученный в соответствии с примером 12, используется в качестве гелеобразователя для приготовления композиции, дополнительно содержащей АФГ - 0,875 г (0,5 вес.%) D-галактозамин гидрохлорида, Sigma (суммарная концентрация АФГ - 1,5 вес.%), которая применяется в качестве глазного геля для лечения близорукости.

Пример 14. Получение композиции в виде глазной лекарственной плёнки.

В аппарат вместимостью 1,0 л при перемешивании последовательно загружают 95,0 г этилового спирта, 180 г сополимера акриламида, винилпирролидона и алкилакрилата (50/25/25) (приведенная вязкость 1,53 дл/г, вода), полученного известным способом (см. патент РФ 2352589, 2007/2009. "Способ получения биорастворимых полимеров акриламида, винилпирролидона и алкилакрилата"/Белых С.И., Давыдов А.Б., Михайлов С.Ф., Хромов Г.Л. - [16]), 4,8 г глицерина и в течение 40 мин вводят 544,0 г дистиллированной воды. Температуру в аппарате поддерживают в пределах 50-60°C. Через 2 ч раствор охлаждают до 25°C и в аппарат добавляют 20,0 г D-глюкозамин хлоргидрата, Sigma (10,0 вес.%). Перемешивание продолжают еще 0,5 ч. Затем раствор ровным слоем наносят на некорродирующую подложку и сушат при температуре 60°C до образования полимерной ленты или пластины, из которой с помощью специального штампа вырезают пленки овальной формы с ровными краями размером 9,0×4,5×0,35 мм, средней массой 15 мг. После этого пленки раскладывают в индивидуальные упаковки и стерилизуют радиационным способом. Полученные ГЛП используют в качестве средства лечения близорукости, помещая в конъюнктивальный мешок.

Источники

1. Либман Е.С., Рязанов Д.П., Калеева Э.В. "Инвалидность вследствие нарушения зрения в России". V Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. М.: 2012, 2, 797-798.
2. Аветисов Э.С. "Близорукость". М.: 1999, 285 с.
3. Иомдина Е.Н. "Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции". Зрительные функции и их коррекция у детей"/Под ред. Аветисова С.Э., Кашенко Т.П., Шамшиновой А.М. М.: 2006, 163-183.
4. Curtin B.J. "The Myopias: Basic science and clinical management". Harper and Row. Philadelphia. 1985.
5. Bailey A.J. "Intermediate labile inter molecular cross-links in collagen fibrils". Biochim. Biophys. Acta. 1968. v.160, 447-453.
6. Тарутта Е.П. "Склероукрепляющее лечение и профилактика осложнений прогрессирующей бли-

зорокости". Зрительные функции их коррекция у детей/Под ред. С.Э. Аветисова, Т.П. Кашенко, А.М. Шамшиновой. М.: 2006, 191-202.

7. Ward B., Taratta E. "The efficacy and safety of posterior pole buckles in the control of progressive high myopia. Eye, (Lond). 2009 Dec; 23(12): 2169-74.

8. Патент РФ 2012336, 1987/1994. "Состав для лечения прогрессирующей близорукости". Аветисов Э.С., Винецкая М.И., Иомдина Е.Н. и др.

9. Шильников Л.В. Энциклопедия клинических глазных болезней. М.: Научная книга, 2013, 380 с.

10. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней: Справочник. Изд. 3-е. М.: Медицина, 1998, 336 с.

11. Иомдина Е.Н. "Биомеханика склеральной оболочки глаза при миопии: диагностика нарушений и их экспериментальная коррекция". Дисс. докт. биол. наук. М., 2000, 316 с.

12. "Координационная химия"/Скопенко В.В., Цивадзе А.Ю., Савранский Л.И., Гарновский А.Д. М.: ИКЦ "Академкнига", 2007, 487 с.

13. Conato C., Contino A., Maccarrone G., Magr A., Remelli M., Tabb G. "Copper(II) complexes with L-lysine and L-ornithine: is the side-chain involved in the coordination. A thermodynamic and spectroscopic study". *Thermochimica Acta*, 362, № 1, 2000, 13-23.

14. Фурманова Н.Г., Бердалиева Ж.И., Черная Т.С., Реснянский В.Ф., Шыйтиева Н.К., Сулайманкулов К.С. "Синтез и кристаллические структуры координационных соединений пиридоксина с сульфатами цинка и кадмия". *Кристаллография*. 2009, 54, № 2, 255-261.

15. Bailey A.J., Paul R.G., Knott L. "Mechanism of maturation and ageing of collagen". *Mech. Ag. Dev.* 1998, 106, 1-56.

16. Патент РФ 2352589, 2007/2009. "Способ получения биоразстворимых полимеров акриламида, винилпирролидона и алкилакрилата". Белых С.И., Давыдов А.Б., Михайлов С.Ф., Хромов Г.Л.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции на основе первичного амина с функциональными группами в виде соли или в составе комплексного соединения с катионами Cu^{2+} и/или Zn^{2+} или их смеси, причем функциональные группы представляют собой первичные аминогруппы и/или гидроксильные группы в качестве склероукрепляющего агента.

2. Применение композиции по п.1 в форме водного раствора для инстилляций или геля.

3. Применение композиции по п.2, в которой содержание соли или комплексного соединения с катионами Cu^{2+} и/или Zn^{2+} в названном растворе составляет 0,15-7,0 вес. %.

4. Применение композиции по п.2, которая в качестве водной среды для раствора содержит дистиллированную воду или изотонический раствор или их смесь.

5. Применение композиции по п.4, которая в качестве изотонического раствора содержит физиологический или сбалансированный физиологический раствор HBSS и/или водные растворы неионных соединений, такие как глицерин, или сорбит, или маннит, или пропиленгликоль, или декстроза.

6. Применение композиции по п.3, в которой названный гель в качестве гелеобразователя содержит гиалуроновую кислоту, или хондроитинсульфат, или поливиниловый спирт, или метилцеллюлоза, или гидроксиэтилцеллюлоза, или гидроксипропилцеллюлоза, или гидроксипропилгуар, или блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль, или Na-карбоксиметилцеллюлоза, или соль сшитой полиакриловой кислоты и её сополимеров с C10-30-алкилакрилатами или их смесь.

7. Применение композиции по п.6, в которой содержание гелеобразователя составляет 0,1-5,0 вес. %.

8. Применение композиции по п.1, в которой первичный амин с функциональными группами выбран из группы, содержащей аминоспирты, или аминокислоты, или лактамы аминокислот, или эфиры аминокислот, или олигопептиды, или полипептиды, или полиамины, или аминосахариды или их смесь.

9. Применение композиции по п.8, в которой в качестве аминоспирта используют 2-амино-2-метил-1,3-пропандиол.

10. Применение композиции по п.8, которая в качестве аминокислот содержит 2,4-диаминобутановую кислоту, или 2,5-диаминопентановую кислоту (орнитин), или 2,6-диамино-5-гидрокси-гексановую кислоту (гидроксилизин), или 2,7-диаминогептановую кислоту, или 2,8-диаминооктановую кислоту, или 2,9-диаминононановую кислоту, или 2,10-диаминодекановую кислоту, или 2,12-диаминододекановую кислоту или их смесь.

11. Применение композиции п.8, которая в качестве аминокислот содержит D- или L-оптические изомеры или их D,L-смесь (рацемат).

12. Применение композиции по п.8, которая в качестве олигопептидов содержит олигопептиды, имеющие по крайней мере одно звено L-орнитина, или L-лизина, или L-гидроксилизина или их смесь.

13. Применение композиции по п.8, которая в качестве полипептидов содержит поли-L-орнитин, или поли-L-лизин, или поли-L-гидроксилизин, или поли-L-аргинин или их смесь.

14. Применение композиции по п.13, которая содержит полипептиды, имеющие молекулярную массу 300-30000.

15. Применение композиции по п.8, которая содержит полиамин, выбранный из группы, содержащей путресцин (1,4-диаминбутан), или 2-гидроксипутресцин, или кадаверин (1,5-пентаметилендиамин), или агматин [1-(4-аминобутил)гуанидин], или 1,8-диаминооктан, или 1,12-диаминододекан, или 2,2'-(этилендиокси)бис(этиламин), или 4,9-диокса-1,12-додекандиамин, или 3,6,9-триокса-1,11-ундекандиамин, или 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин, или спермидин, или 1-метилспермидин, или 2-метилспермидин, или 3-метилспермидин, или 8-метилспермидин, или 1,1-диметилспермидин, или 2,2-диметилспермидин, или 3,3-диметилспермидин, или 5,5-диметилспермидин, или 5,8-диметилспермидин, или 8,8-диметилспермидин, или 2-гидроксиспермидин, или гомоспермидин, или спермин, или 1-метилспермин, или 6-метилспермин, или 1,12-диметилспермин, или 5,8-диметилспермин, или 1,1,12,12-тетраметилспермин, или 3,3,10,10-тетраметилспермин, или норспермин или их смесь.

16. Применение композиции по п.8, которая содержит аминсахарид, выбранный из группы, содержащей D-глюкозамин (хитозамин, 2-амино-2-дезоксид-глюкоза), или D-галактозамин (хондрозамин, 2-амино-2-дезоксид-галактоза), или D-маннозамин (2-амино-2-дезоксид-манноза), или D-фукозамин (2-амино-2,6-дидезокси-D-галактоза), или нейраминовую кислоту (5-амино-3,5-дезоксид-глицеро-D-галактоноулозоновая кислота) или их смесь.

17. Применение композиции по п.1, которая содержит соль, полученную при нейтрализации первичного амина с функциональными группами кислотой.

18. Применение композиции по п.17, которая содержит соль, полученную при нейтрализации первичного амина с функциональными группами кислоты, выбранной из группы, содержащей низкомолекулярную, полимерную кислоту или их частично нейтрализованную форму или их смеси.

19. Применение композиции по п.18, которая содержит соль, полученную при нейтрализации названного первичного амина низкомолекулярной кислотой, выбранную из группы, содержащей хлористоводородную, бромистоводородную, азотную, серную, фосфорную, уксусную, или дихлоруксусную, или пивалевую (триметилуксусную), или гликолевую, или молочную, или глутаминовую, или пироглутаминовую, или аспарагиновую кислоту, или аскорбиновую, или валерьяновую, или пеларгоновую, или каприновую, или ундециловую, или лауриновую, или миристиновую, или ундециленовую, или сорбиновую, или пировиноградную кислоту, или янтарную, или фумаровую, или малеиновую, или адипиновую, или пимелиновую, или себациновую, или азелаиновую кислоту, или яблочную, или винную, или лимонную кислоту, или никотиновую, или салициловую, или 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензолуксусную, или галловую (3,4,5-триоксибензойную кислоту), или пантоевую, или пантотеновую (витамин В₃), или фолиевую (витамин В₉), или азиатиковую, или мадекассоновую кислоту или их смесь.

