

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092583** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.05.31

(22) Дата подачи заявки
2020.11.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/16* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(54) **ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ**

(31) 19460062

(32) 2019.11.26

(33) EP

(71) Заявитель:
**ПОЛФА ВАРШАВСКИЕ ЗАКЛАДЫ
ФАРМАЦЕУТИЧНЕ С.А. (PL)**

(72) Изобретатель:

**Кубисяк Марцин, Рагайчак Томаш,
Рочовчик Анна, Копец Дорота,
Попельска Ивона, Магнушевска
Моника, Малик Катаржина (PL)**

(74) Представитель:

Громов М.Ю. (RU)

(57) Изобретение относится к офтальмологическому составу, содержащему от 0,001 до 2% массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли, от 0,5 до 5% массовой доли эктоина, или его офтальмологически приемлемой соли, или производного, от 0,5 до 5% массовой доли соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединения, а также количества воды до 100% от общего веса состава. Изобретение также относится к указанному выше составу для применения при профилактике и/или лечении офтальмологической патологии, выбранной из группы, включающей синдром сухого глаза, синдром Шегрена, воспаление конъюнктивы, раздражение, зуд, жжение и аллергические реакции глаза, а также связанных состояний.

A1

202092583

202092583

A1

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ

Область применения

- 5 Настоящее изобретение относится к области составов для профилактики и/или лечения офтальмологических патологий, в частности синдрома сухого глаза.

Предпосылки создания

- 10 Синдром сухого глаза, также известный как сухой глаз или сухой кератоконъюнктивит (СКК), представляет собой состояние, при котором количества слез, производимых слезными железами, недостаточно или слезная пленка испаряется слишком интенсивно. Уменьшение слезотечения может привести к
15 недостаточному образованию слезной пленки или ее отсутствию на поверхности глаза. Слезная пленка необходима для смазки между веком и поверхностью глаза. В результате отсутствия слезной пленки или недостаточного ее количества эпителиальные слои могут серьезно травмироваться. Это приводит к неприятным
20 ощущениям в глазах, которые сопровождаются зудом, покалыванием и/или жжением.
- 20 Сухость глаз может быть результатом аномалии слезных желез, воспаления век, воспаления глаз из-за аллергии, рефракционной хирургии (включая лазер), дефицита определенных липидов в глазу, несбалансированного питания, длительного ношения контактных линз, гормональных изменений, аутоиммунных
25 заболеваний или побочных эффектов от некоторых лекарств.

- При лечении сухости глаз иногда рекомендуется применение физиологического состава или искусственных слез, также называемых смазывающими или
увлажняющими глазными каплями. Искусственные слезы низкой и средней вязкости
30 обычно изготавливают на основе поливиниловых спиртов или производных целлюлозы. Эти средства обеспечивают лишь некоторое местное облегчение на короткое время. Кроме того, у них есть один недостаток — они изменяют
поверхность роговицы, уменьшая ее плотность (А.Р. Вегенер, Л.М. Майер и К.Л. Шонфилд. Влияние вязких веществ на плотность роговицы при синдроме сухого
35 глаза. Журнал глазной фармакологии и терапии 31, 504–508 (2015).

Глазные капли, содержащие гиалуроновую кислоту — природный биополимер, обладающий превосходной вязкоэластичностью, высокой влагоудерживающей способностью и гигроскопичностью — широко используются в контексте лечения

сухого глаза. Гиалуроновая кислота используется в глазных каплях для увлажнения роговицы. Она образует прозрачную пленку на поверхности глаза, которая увлажняет роговицу и защищает ее от высыхания. Эти свойства позволяют эффективно снимать клинические проявления. Однако глазные капли прошлых 5 поколений, содержащие гиалуроновую кислоту, ограничены по времени действия и вынуждают пациента закапывать глаза чаще. Более того, известно, что попадание гиалуроновой кислоты в глаза вызывает легкий дискомфорт, который длится от нескольких секунд до нескольких минут после закапывания и часто сопровождается небольшой нечеткостью зрения.

10

И в заключение необходимо упомянуть, что глазные капли с гиалуроновой кислотой более эффективны при легкой и умеренной сухости глаз, чем физиологический состав или искусственные слезы на основе поливиниловых спиртов или производных целлюлозы. Пациенты с сильной сухостью глаз также могут 15 почувствовать некоторое облегчение, но обычно вынуждены использовать другие продукты, содержащие дополнительные активные ингредиенты, такие как иммунодепрессанты (например, циклоспорин) или противовоспалительные средства (например, лифитеграт). Однако применение таких дополнительных 20 активных ингредиентов может иметь нежелательные побочные действия, особенно при использовании в течение длительного времени.

В предыдущем поколении капель были представлены составы, в которых гиалуроновая кислота сочетается с дополнительными ингредиентами для улучшения лечения синдрома сухого глаза. Однако до сих пор возникали трудности 25 при разработке удобного решения без вышеупомянутых недостатков.

Таким образом, существует потребность в растворах с улучшенным составом для лечения синдрома сухого глаза и связанных патологий.

30 **Цель изобретения и краткое описание**

Авторы изобретения разработали офтальмологический состав для лечения глазных патологий, в частности синдрома сухого глаза, без вышеупомянутых недостатков. Указанный состав содержит соединение гиалуроната с эктоином и пантенолом, 35 обеспечивающий множество преимуществ.

Авторы изобретения обнаружили, что тройное соединение гиалуроната с эктоином и пантенолом демонстрирует удивительно высокую способность к связыванию воды, улучшая таким образом увлажнение глаза. Способность тройного соединения к

связыванию воды существенно выше, чем можно было бы ожидать, исходя из способности отдельных компонентов удерживать воду или соединения компонентов, взятых по два, демонстрирующих таким образом синергический эффект.

5

Таким образом, первый объект изобретения является собой офтальмологический состав, содержащий по отношению к общему весу состава: от 0,001 до 2 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли, от 0,5 до 5,00 % массовой доли эктоина или его офтальмологически приемлемой соли или производного, от 0,5 до 5 % массовой доли соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединения, а также добавления количества воды до 100 % общего веса состава.

10

15

Помимо повышенной способности к связыванию воды, состав, созданный по данной формуле, также имеет удивительно высокую динамическую вязкость, которая гарантирует, что состав сцепится с поверхностью глаза и останется на ней в течение длительного времени. Однако вязкость не настолько высока, чтобы вызвать у пользователя дискомфорт или закупорить слезный проток при закапывании в глаз (или после). Преимущественно вязкость предлагаемого состава быстро снижается от применения напряжения сдвига, избегая повреждения поверхности роговицы. Тройное соединение предлагаемого состава удачно уравнивает эффективность с остаточностью и комфортом. Как правило, остаточность или стойкость состава определяется как время, в течение которого указанный состав продолжает действовать без повторного нанесения. В контексте изобретения остаточность состава можно оценить путем измерения толщины слезной пленки. Толщину слезной пленки можно измерить с помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения.

20

25

30

Более того, изобретатели обнаружили, что присутствие декспантенола в составе неожиданно приводит к снижению поверхностного натяжения. Это очень важно, потому что толщина слезной пленки увеличивается экспоненциально со снижением поверхностного натяжения (Крич Дж.Л., Ду Л.Т., Фатт И., Радке К.Дж. Определение *in vivo* толщины слезной пленки и ее влияние на стабильность слезной пленки.

35

Текущие исследования в области глазной медицины, 1998; 17: 1058-1066). Кроме того, клинические исследования показали, что поверхностное натяжение слезы увеличивается у пациентов с синдромом сухого глаза (Тиффани Дж.М., Винтер Н. и Блисс Г. (1989) «Стабильность слезной пленки и поверхностное натяжение слезы», Текущие исследования в области глазной медицины, 8:5, 507-515).

Вышеупомянутые положительные эффекты указаны для предлагаемого состава в примерах, раскрытых в настоящей заявке. В частности, синергическая связывающая способность воды показана на рисунке 1, синергическая вязкость показана на рисунке 9, уменьшенное поверхностное натяжение показано на рисунке 7, повышенная динамическая вязкость показана на рисунке 8, а снижение динамической вязкости показано на рисунке 6.

Наконец, настоящий состав является высокоэффективным средством для лечения синдрома сухого глаза и связанного с ним состояния, желательно без необходимости в дополнительных активных ингредиентах или дополнительных вспомогательных веществах или среде-носителе, и не требует консервантов. Отсутствие консервантов и дополнительных действующих веществ, наполнителей или среды-носителя гарантирует отсутствие нежелательных побочных эффектов, таких как аллергические реакции, вторичный синдром сухого глаза, дегенерация трабекулярной сети, дисфункция митохондрий и воспаление глаз.

В целом, предлагаемый офтальмологический состав превосходит составы предыдущего поколения за счет надлежащего баланса между увлажнением и остаточностью, отсутствием дискомфорта и нежелательных побочных эффектов. Исходя из этого, созданный офтальмологический состав эффективен для профилактики и/или лечения офтальмологических патологий, таких как синдром сухого глаза, синдром Шегрена, воспаление конъюнктивы, раздражение, зуд, жжение и аллергические реакции в глазах, и связанных с ними состояний, при этом он очень удобен для пользователя. Выражение «связанные состояния» в настоящей заявке понимается как состояния, которые связаны с недостаточным увлажнением поверхности глаза.

Таким образом, второй объект изобретения является собой офтальмологический состав, согласно определению первого объекта изобретения, для использования при профилактике и/или лечении офтальмологической патологии, выбранной из группы, состоящей из синдрома сухого глаза, синдрома Шегрена, воспаления конъюнктивы, раздражения, зуда, жжения и аллергических реакций глаз и связанных с ними состояний. Он также может быть изготовлен в виде офтальмологического состава, согласно определению первого объекта изобретения, для использования при профилактике и/или лечении офтальмологической патологии, выбранной из группы, состоящей из синдрома сухого глаза, синдрома Шегрена, воспаления конъюнктивы, раздражения, зуда, жжения и аллергических реакций глаз и связанных с ними состояний. Изобретение также относится к способу профилактики и/или

лечения синдрома сухого глаза, синдрома Шегрена, воспаления конъюнктивы, раздражения, зуда, жжения и аллергических реакций глаза, а также связанных состояний, включающих введение терапевтически эффективного количества офтальмологического состава, согласно определению первого объекта изобретения, у нуждающегося в этом субъекта, включая людей.

Краткое описание изображений

10 Рисунок 1. Синергическое влияние соединений гиалурона та натрия (ГК) и эктоина с декспантенолом или без него на способность к связыванию воды. Содержание эктоина можно рассчитать как $100\% - \text{гиалуронат натрия} \% - \text{декспантенол} \%$.

15 Рисунок 2. Изменение динамической вязкости как функция коэффициента сдвига для составов, содержащих гиалуронат натрия с характеристической вязкостью $0,51 \text{ м}^3/\text{кг}$, что относится к средневесовой молекулярной массе (M_w) примерно 196 кДа .

20 Рисунок 3. Изменение динамической вязкости как функция коэффициента сдвига для составов, содержащих гиалуронат натрия с характеристической вязкостью $0,95 \text{ м}^3/\text{кг}$, что относится к средневесовой молекулярной массе (M_w) примерно 410 кДа .

25 Рисунок 4. Изменение динамической вязкости как функция коэффициента сдвига для составов, содержащих гиалуронат натрия с характеристической вязкостью $1,00 \text{ м}^3/\text{кг}$, что относится к средневесовой молекулярной массе (M_w) примерно $410\text{-}450 \text{ кДа}$.

30 Рисунок 5. Изменение динамической вязкости в зависимости от коэффициента сдвига для составов, содержащих различные концентрации D-пантенола.

Рисунок 6. Снижение динамической вязкости, измеренное между максимальным и минимальным значением вязкости.

35 Рисунок 7. Влияние D-пантенола на поверхностное натяжение.

Рисунок 8. Динамическая вязкость для составов, содержащих декспантенол, гиалуронат натрия и эктоин (серии 67-71HED0919 не содержат декспантенол).

Рисунок 9. Синергическое влияние на вязкость после добавления декспантенола.

Подробное описание изобретения

- 5 Настоящая заявка представляет водный офтальмологический состав, содержащий синергическое соединение гиалуроновой кислоты или офтальмологически приемлемой соли, эктоина или офтальмологически приемлемой соли или его производного, и соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединения.
- 10 Гиалуроновая кислота (регистрационный номер Американского Химического Общества: 9004-61-9) - это природное вещество, которое содержится в глазах и в других частях тела. Это длинноцепной полимер, состоящий из дисахаридных единиц глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, связанных через
- 15 чередующиеся β - (1 \rightarrow 4) и β - (1 \rightarrow 3) гликозидные связи. Гиалуроновая кислота может иметь длину 25 000 дисахаридных повторов. Полимеры гиалуроновой кислоты могут иметь размер от 5000 до 20 000 000 Да *in vivo*. Он обеспечивает образование однородной, стабильной, а главное, долговременной пленки влаги на поверхности глаза, которую невозможно быстро смыть.
- 20 Известно несколько офтальмологически приемлемых солей гиалуроновой кислоты, которые можно использовать в предлагаемом составе, наиболее распространенной из которых является гиалуронат натрия (здесь также обозначается как ГК, PubChem CID: 23663392). Термин «офтальмологически приемлемые соли» охватывает любую
- 25 соль, образованную из офтальмологически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические или органические кислоты. В отношении солей нет ограничений, за исключением того, что, если они используются в терапевтических целях, они должны быть приемлемыми с офтальмологической точки зрения.
- 30 Концентрация гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли в предлагаемом составе составляет от 0,001 до 2 % по массе. В настоящей заявке «% массовой доли» означает % мас./об., то есть процентное содержание массы ингредиента по отношению к общему объему состава. Другими словами, от x до y %
- 35 массовой доли ингредиента A представляет от x до y граммов ингредиента A в 100 мл состава. В некоторых вариантах осуществления состав содержит от 0,1 до 0,5 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли. В других вариантах осуществления состав содержит от 0,15 до 0,4 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли. В других вариантах осуществления состав содержит от 0,3 до 0,4 % массовой доли

гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления состав содержит 0,3 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли.

- 5 Гиалуроновая кислота и ее офтальмологически приемлемая соль могут быть в форме сшитого полимера. Желательно, чтобы полимер не являлся сшитым. В дополнение,
- средневесовая молекулярная масса (M_w) гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли предпочтительно составляет от 5 до 2500
- 10 кДа, предпочтительно от 100 до 800 кДа. В некоторых вариантах осуществления молекулярная масса гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли составляет от 150 до 500 кДа. В других вариантах осуществления молекулярная масса гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли составляет от 200 до 450 кДа. Средневесовая молекулярная масса
- 15 гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли может быть определена с помощью размерной экструсионной хроматографии — многоугольного лазерного рассеяния (SEC MALS).

- В конкретном варианте осуществления офтальмологически приемлемая соль
- 20 гиалуроновой кислоты выбрана из группы, состоящей из гиалуроната натрия, гиалуроната калия и их соединений. В конкретном варианте осуществления офтальмологически приемлемая соль гиалуроновой кислоты представляет собой гиалуронат натрия.

- 25 В некоторых вариантах осуществления состав содержит от 1 до 3 % массовой доли эктоина или его офтальмологически приемлемой соли или производного. В некоторых вариантах осуществления состав содержит от 1,5 до 2,5 % массовой доли эктоина или его офтальмологически приемлемой соли или производного. В некоторых вариантах осуществления состав содержит 2 % массовой доли эктоина
- 30 или офтальмологически приемлемой соли или его производного.

- Эктоины – это низкомолекулярные циклические аминокислоты, которые действуют как защитные вещества клеток и естественным образом содержатся в
- экстремофильных микроорганизмах. Согласно ограничительной части формулы
- 35 изобретения эктоин увеличивает связывание воды с клетками, защищает клетки от обезвоживания и стабилизирует белки в слезной пленке за счет механизма исключения. Более того, эктоин, образуя кластеры с водой, оказывает сильное влияние на стабильность клеточных мембран. В одной осуществления эктоин, присутствующий в предлагаемом составе, представляет собой L-эктоин ((S)-2-

метил-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновую кислоту, номер CAS: 96702-03-3; PubChem CID: 126041). В конкретном варианте осуществления офтальмологически приемлемое производное эктоина выбрано из группы, состоящей из офтальмологически приемлемого сложного эфира эктоина, гидроксиэктоина (номер CAS: 165542-15-4; PubChem CID: 12011795) или его офтальмологически приемлемой соли, офтальмологически приемлемого сложного эфира гидроксиэктоина и их соединения. Подходящими офтальмологически приемлемыми солями являются, например, соли натрия, соли калия и соли с органическими аминами, например, трометамол или триэтиламин. Приемлемыми сложными эфирами являются те, которые могут быть получены путем превращения 4-карбоксылной группы с помощью спиртов, в частности одно- или двухвалентных спиртов с прямой или разветвленной цепью с 1-18 атомами углерода, и/или 5-гидроксигруппы с помощью карбоновых кислот, в частности одно- или двухвалентные алкилкарбоновые кислоты с прямой или разветвленной цепью с 2-20 атомами углерода, например, алкилмонокарбоновые кислоты, амиды как продукт реакции с алкиламином, где алкильная цепь содержит до 18 атомов углерода в линейной или разветвленной форме, и кислотно-аддитивные соли с неорганическими или органическими кислотами. В конкретных вариантах осуществления предлагаемый состав содержит офтальмологически приемлемую соль L-эктоина, например, натриевую соль, калиевую соль или соль с органическими аминами, например, трометамол или триэтиламин. В другом варианте осуществления предлагаемый состав содержит офтальмологически приемлемую соль гидроксиэктоина, например, натриевую соль, калиевую соль или соль с органическими аминами, например, трометамол или триэтиламин.

25

В некоторых вариантах осуществления состав содержит от 1 до 3 % массовой доли, или от 1,5 до 2,5 % массовой доли, или от 1,5 до 2,5 % массовой доли, например, 2 % массовой доли соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединения.

30

Пантенол (также называемый пантотенолом) (номер CAS: 16485-10-2, PubChem CID: 4678) - спиртовой аналог пантотеновой кислоты (витамин B5, номер CAS: 599-54-2) и, таким образом, является провитамином B5. В организмах быстро окисляется до пантотеновой кислоты. В конкретных вариантах осуществления соединение представляет собой D-пантенол (в данном документе также называемый декспантенолом или DEX, номер CAS: 81-13-0; PubChem CID: 131204). В других конкретных вариантах осуществления соединение представляет собой офтальмологически приемлемую соль пантотеновой кислоты, которая может быть

35

выбрана из пантотената натрия и пантотената кальция.

Предлагаемый офтальмологический состав может иметь массовое соотношение гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли к эктоину или его офтальмологически приемлемой соли или производному к соединению, выбранному из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты, и их соединения от 1:1,5:1,5 до 1:100:100. В конкретных вариантах осуществления массовое соотношение составляет от 1:1,5:1,5 до 1:30:30. В других вариантах осуществления массовое соотношение составляет от 1:2:2 до 1:10:10. В других вариантах осуществления массовое соотношение составляет от 1:4:4 до 1:8:8, например, 1:6,7:6,7.

Предлагаемый состав может дополнительно содержать добавку, выбранную из группы изотонизирующих веществ неионного типа, антиоксидантов и/или буферных систем. Согласно другому конкретному варианту осуществления предлагаемый состав представляет собой изотонический или гипотонический состав с осмоляльностью преимущественно от 170 до 350 мОсмоль/кг. Данная характеристика может быть получена, например, путем добавления вещества, регулирующего осмоляльность, такого как хлорид натрия (NaCl). Таким образом, в конкретных вариантах осуществления предлагаемый состав дополнительно содержит хлорид натрия. Хлорид натрия может присутствовать в составе от 0,01 до 0,1 % от общей массы. В некоторых вариантах осуществления состав содержит от 0,03 до 0,06 % или от 0,04 до 0,05 % массовой доли хлорида натрия.

Кроме того, офтальмологический состав может улучшиться от добавления как минимум одной буферной системы, например, буфера, выбранного из группы, состоящей из боратного буфера, цитратного буфера, фосфатного буфера, трис-буфера, трометамола/малеиновой кислоты. В конкретных вариантах осуществления состав содержит цитратный буфер. Однако в некоторых вариантах осуществления состав лишен буферной системы.

pH предлагаемого состава может составлять от 5 до 9. В конкретных вариантах осуществления pH составляет от 5,5 до 7,5 или от 6 до 7. Например, pH предлагаемого состава может составлять 6,2 или 6,3. pH состава можно определить с помощью pH-метра или pH-полоски. В частности, указанные выше диапазоны pH можно определить с помощью pH-метра WTW pH 1970i. Приоритетное значение pH можно получить путем добавления вещества, регулирующего pH, такого как соляная кислота (HCl) и/или гидроксид натрия (NaOH).

Согласно наиболее приоритетному варианту осуществления предлагаемый состав не содержит консервантов. Под консервантом понимается любое вещество, которое можно использовать в качестве офтальмологического консерванта, как, например, далее перечисленные консерванты. Консерванты могут повредить прекорнеальную слезную пленку и привести к уменьшению количества микровилли и микроворсинок на поверхности клеток эпителия роговицы, что приводит к раздражению и/или воспалению глаза. Таким образом, исключив консерванты из предлагаемого состава, можно избежать такого раздражения и/или воспаления. В частности, предлагаемый состав не содержит хлорида бензалкония, который является наиболее часто используемым консервантом в глазных каплях. Предлагаемый состав также не содержит фосфатов. Согласно литературным данным, фосфаты увеличивают риск кальцификации тканей роговицы, что приводит к жжению глаза и помутнению роговицы.

Также желательно, чтобы предлагаемый офтальмологический состав не содержал дополнительных фармацевтически активных ингредиентов. В частности, предлагаемый состав не содержит противовоспалительных веществ и/или иммунодепрессантов. В конкретных вариантах осуществления состав не содержит дополнительных вспомогательных веществ и сред-носителей. Таким образом, конкретные варианты осуществления обозначают состав, содержащий гиалуроновую кислоту или ее офтальмологически приемлемую соль, эктоин или его офтальмологически приемлемое производное, соединение, выбранное из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений как лишь действующие ингредиенты и, кроме того, могут содержать вещество, регулирующее осмолярность, такое как NaCl, вещество, регулирующее pH, такое как HCl и/или NaOH, и воду. Эти составы также могут содержать буфер, например, цитратный буфер. Таким образом, в приоритетных вариантах осуществления предлагаемый состав не содержит консервантов, дополнительных действующих веществ, вспомогательных веществ и сред-носителей.

В одном из вариантов осуществления желательно, чтобы офтальмологический состав содержал гиалуронат натрия, L-эктоин и D-пантенол в качестве единственных активных ингредиентов, воду и, опционально, вещество, регулирующее осмолярность, такое как NaCl, и/или вещество, регулирующее pH, такое как HCl и/или NaOH. Желательно, чтобы указанный состав не содержал консервантов, дополнительных действующих веществ, вспомогательных веществ и сред-носителей. В одном из вариантов осуществления предлагаемый состав фактически состоит из гиалуроната натрия, L-эктоина и D-пантенола в качестве

единственных активных ингредиентов, воды и, опционально, вещества, регулирующего осмолярность, такого как NaCl, и/или вещества, регулирующего pH, такого как HCl и/или NaOH. Средневесовая молекулярная масса (Mw) гиалуроната натрия составляет от 5 до 2500 кДа, предпочтительно от 100 до 800 кДа, более
5 предпочтительно от 150 до 500 кДа, наиболее предпочтительно от 200 до 450 кДа.

Преимущественно предлагаемый состав имеет динамическую вязкость, подходящую для целевого местного офтальмологического применения. Было определено, что легкое и безопасное удаление через слезный канал лучше, когда
10 динамическая вязкость смеси офтальмологический состав/слеза составляет менее 50 мПа.с, и это достигается с помощью предлагаемого состава. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предлагаемый состав имеет динамическую вязкость при 20 °C от 1 до 50 мПа.с. В конкретных вариантах осуществления вязкость составляет от 4 до 40 мПа.с, предпочтительно от 8 до 20 мПа.с. Эти
15 значения соответствуют значениям, измеренным с помощью ротационного вискозиметра BROOKFIELD DV3T при 20°C.

Неожиданно оказалось, что тройное соединение гиалурановой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли, эктоина или его офтальмологически
20 приемлемой соли или производного, и соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их предлагаемых соединений демонстрирует оказание синергического влияния на вязкость состава (см. рис. 9).

25 Синергическое влияние, достигаемое тройным соединением в предлагаемом составе, также положительно влияет на производственные затраты на состав. Указанные ингредиенты являются дорогим сырьем. Синергическое увеличение вязкости и водосвязывающей способности весьма полезно для экономии сырья и затрат. В результате синергического влияния, выбранную вязкость и способность к
30 связыванию воды можно получить, используя меньшее количество сырья, чем для офтальмологических составов последнего поколения, в результате чего можно сэкономить средства. Кроме того, преимущество меньшего количества активных ингредиентов в том, что такой состав вызовет меньше нежелательных побочных эффектов.

35

Как уже говорилось, это достаточно удобно, если предлагаемый состав не содержит дополнительных активных ингредиентов. Однако в других вариантах осуществления предлагаемый состав может также содержать одно или несколько действующих веществ в терапевтически эффективных количествах. Указанные действующие

- вещества можно выбрать, например, из антибиотиков, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных, иммунодепрессантов, противовоспалительных или антилаукоматозных веществ, таких как простагландины, бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы или альфа-адренергические агонисты. Такое
- 5 действующее вещество, в частности, может быть выбрано из следующей группы: ацеклидин, ацетазоламид, ацикловир, анекортав, апраклонидин, атропин, азапентацен, азеластин, бацитрацин, бефунолол, бетаметазон, бетаксол, биматопрост, бримонидин, бринзоламид, карбахол, кардолол, целекоксиб, хлорамфеникол, хлортетрацилин, ципрофлоксацин, кромогликат, циклопентолат,
- 10 циклоспорин, дапипразол, демекарий, дексаметазон, диклофенак, дихлорфенамид, дипивефрин, дорзоламид, эхотиофал, эмедастин, эпинастин, эпинефрин, эритромицин, этоксзоламид, эукатропин, флудрокортизон, фторметолон, флурбипрофен, фомивирсен, фрамицетин, ганцикловир, гатифлоксацин, гентамицин, гоматропин, гидрокортизон, идоксуридин, индометацин, изофлуорофат,
- 15 кеторолак, кетотифен, латанопрост, левобетаксол, левобунолол, левокабастин, левофлоксацин, лодоксамид, лотепреднол, медризон, метазоламид, метипранолол, моксифлоксацин, нафазолин, натамицин, недокромил, неомицин, норфлоксацин, офлоксацин, олопатадин, оксиметазолин, пемироласт, пегаптаниб, фенилэфрин, физостигмин, пилокарпин, пиндолол, пиреноксин, полимиксин В, преднизолон,
- 20 пропаракаин, ранибизумаб, римексолон, скополамин, сезонамид, скваламин, сульфацетамид, супрофен, тетракаин, тетрацилин, тетрагидрозолин, тетризолин, тимолол, тобрамицин, травопрост, триамцинулон, трифторметазоларнид, трифлуридин, триметоприм, тропикамид, унопростон, видарбин, ксилометазолин, фармацевтически приемлемые соли или их соединения.
- 25 Соединения четвертичного аммония, особенно хлорид бензалкония или поликвяд, необязательно в сочетании с ЭДТА, обычно используются в качестве консервантов. К другим консервантам относятся, например: консерванты на основе гуанидина (ПГМБ, хлоргексидин), бензиловый спирт; парабены (метил, этил, пропил, ...); консерванты на основе ртути, такие как тимеросал; хлорбутанол; - бензетония
- 30 хлорид; окислительные консерванты (Purite®, ...).

Предлагаемый офтальмологический состав может быть изготовлен в удобной форме глазных капель. Состав может быть помещен в одноразовый (с разовой дозой) или многоразовый флакон, сделанный, например, из полиэтилена низкой

35 плотности (ПЭНП), преимущественно качества ПЭ, не содержащего добавок. Неограничивающими примерами одноразовых флаконов (разовая доза) или многоразовых флаконов для применения глазных капель без консервантов в течение нескольких дней являются Abak®, Comod®, OSD® или Novelia®. Помимо глазных капель, другими неограничивающими лекарственными формами для

предлагаемого состава являются крем, гель, гидрогель, лосьон, мазь и спрей, все они предназначены для применения на глазах. При использовании вспомогательные вещества и среды-носители, включенные в предлагаемый состав, должны быть офтальмологически приемлемыми. «Офтальмологически приемлемые

5 вспомогательные вещества или среды-носители» относятся к офтальмологически приемлемому сырью, составам или средам-носителям. Каждый компонент должен быть офтальмологически приемлемым в смысле совместимости с другими ингредиентами офтальмологического состава. Он также должен подходить для применения на глазах, не быть чрезмерно токсичным, не вызывать раздражение,

10 аллергическую реакцию, иммуногенность или другие проблемы или осложнения, соизмеримые с разумным соотношением польза/риск.

Второй объект изобретения является собой офтальмологический состав, как указано выше, для использования при профилактике и/или лечении офтальмологической

15 (или глазной) патологии. В конкретных вариантах осуществления офтальмологическая патология выбирается из группы, состоящей из синдрома сухого глаза, синдрома Шегрена, воспаления конъюнктивы, раздражения, зуда, жжения и аллергических реакций глаза и связанных состояний. В конкретном варианте осуществления офтальмологической патологией является синдром сухого

20 глаза.

В качестве второй составляющей также может рассматриваться гиалуроновая кислота или ее офтальмологически приемлемая соль для использования при профилактике и/или лечении офтальмологической (или глазной) патологии при

25 использовании в сочетании с эктоином или его офтальмологически приемлемой солью или производным и соединением, выбранным из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений. Это можно также сформулировать как соединение гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли для

30 приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения офтальмологической (или глазной) патологии при использовании в сочетании с эктоином или офтальмологически приемлемой солью или его производным и соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений.

35 В качестве второй составляющей также может рассматриваться эктоин или его офтальмологически приемлемая соль или производное для профилактики и/или лечения офтальмологической (или глазной) патологии при использовании в сочетании с гиалуроновой кислотой или ее офтальмологически приемлемой солью

- и соединением, выбранным из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений. Это можно также сформулировать как соединение эктоина или его офтальмологически приемлемой соли или производного для приготовления
- 5 лекарственного средства для профилактики и/или лечения офтальмологической (или глазной) патологии при использовании в сочетании с гиалуроновой кислотой или ее офтальмологически приемлемой солью и соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений.
- 10
- В качестве второго объекта также может рассматриваться соединение, выбранное из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений для использования в профилактике и/или лечении офтальмологической (или глазной) патологии, при
- 15 использовании в соединении с гиалуроновой кислотой или ее офтальмологически приемлемой солью и эктоином или его офтальмологически приемлемой солью или производным. Это также можно сформулировать как соединение, выбранное из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений для приготовления
- 20 лекарственного средства для профилактики и/или лечения офтальмологической (или глазной) патологии при использовании в сочетании с гиалуроновой кислотой или ее офтальмологически приемлемой солью и эктоином или его офтальмологически приемлемой солью или производным.
- 25 Составляющие данного соединения можно вводить одновременно, последовательно или раздельно. Предпочтительно вводить их одновременно, как часть одного и того же состава.
- Предлагаемый состав может применяться как для людей, так и для животных.
- 30 Согласно приоритетному варианту осуществления данный состав предназначен для местного применения, предпочтительно путем закапывания в глаза.
- Доза адаптирована к тяжести патологии, но обычно состоит из введения в пораженный участок от одной до нескольких капель предлагаемого состава в день.
- 35 Предлагаемый состав позволяет увеличивать интервалы между введениями по сравнению, в частности, с составом, не содержащим тройное соединение ингредиентов. Таким образом, доза составляет менее 5 капель в день на глаз или даже менее 4, 3, 2 или даже 1 капля в день, и такую дозу также можно рассматривать.

Настоящая заявка также предполагает, что тройное соединение предлагаемого состава, как определено выше, обеспечивает основу для составления препаратов с замедленным высвобождением («система доставки лекарственного средства») для улучшения биодоступности, остаточности и, следовательно, эффективности состава, в частности, как описано выше. Таким образом, другой вариант осуществления относится к офтальмологическому составу с замедленным высвобождением, содержащему предлагаемый состав, согласно вышеприведенному определению, а также к его применению для профилактики и/или лечения офтальмологической патологии, в частности синдрома сухого глаза.

Для полноты различные составляющие предлагаемого состава изложены в следующих пронумерованных вариантах осуществления :

- 15 Вариант осуществления 1. Офтальмологический состав, содержащий:
от 0,001 до 2 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли,
от 0,5 до 5 % массовой доли эктоина или его офтальмологически приемлемой соли или производного продукта,
20 от 0,5 до 5 % массовой доли соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений, и добавление количества воды до 100 % общей массы состава.
- 25 Вариант осуществления 2. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 1, содержащий от 0,1 до 0,5 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли.

30 Вариант осуществления 3. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 2, содержащий от 0,15 до 0,4 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли.

35 Вариант осуществления 4. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 3, содержащий от 0,3 до 0,4 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли.

Вариант осуществления 5. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 4, содержащий 0,3 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли.

Вариант осуществления 6. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 1-5, содержащий от 1 до 3 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли.

5

Вариант осуществления 7. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 6, содержащий от 1,5 до 2,5 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли.

10 Вариант осуществления 8. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 7, содержащий 2 % массовой доли гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли.

15 Вариант осуществления 9. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 1-8, содержащий от 1 до 3 % массовой доли соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их сочетаний.

20 Вариант осуществления 10. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 9, содержащий от 1,5 до 2,5 % массовой доли соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их сочетаний.

25 Вариант осуществления 11. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 9, содержащему от 2 % массовой доли соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений.

30 Вариант осуществления 12. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где средневесовая молекулярная масса (M_w) гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли составляет от 5 до 2500 кДа, предпочтительно 100 до 800 кДа.

35 Вариант осуществления 13. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 12, где средневесовая молекулярная масса (M_w) гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли составляет от 150 до 500 кДа.

Вариант осуществления 14. Офтальмологический состав согласно варианту осуществления 13, где средневесовая молекулярная масса (M_w) гиалуроновой

кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли составляет от 200 до 450 кДа.

Вариант осуществления 15. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 1-14, содержащий гиалуронат натрия.

5

Вариант осуществления 16. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 1-15, содержащий эктоин или его офтальмологически приемлемую соль, опционально выбранную среди натриевой соли, калиевой соли и солей с органическими аминами, опционально выбранных из трометамола и триэтиламина.

10

Вариант осуществления 17. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 1-16, содержащий L-эктоин.

Вариант осуществления 18. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 1-17, содержащий офтальмологически приемлемый производный продукт эктоина, выбранный из группы, состоящей из офтальмологически приемлемого сложного эфира эктоина, гидроксиэктоина или офтальмологически приемлемой соли гидроксиэктоина, офтальмологически приемлемого эфира гидроксиэктоина и их сочетания.

20

Вариант осуществления 19. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 1-18, содержащий D-пантенол.

Вариант осуществления 20. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 1-18, содержащий офтальмологически приемлемую соль пантотеновой кислоты, выбранную из пантотената натрия и пантотената кальция.

25

Вариант осуществления 21. Офтальмологический состав согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где массовое соотношение гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли, эктоина или его офтальмологически приемлемого производного продукта, к соединению, выбранному из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их соединений составляет от 1:1,5:1,5 до 1:100:100.

30

35

Вариант осуществления 22. Офтальмологический состав согласно предыдущему варианту осуществления, в котором массовое соотношение составляет от 1:1,5:1,5 до 1:30:30.

Вариант осуществления 23. Офтальмологический состав согласно предыдущему варианту осуществления, в котором массовое соотношение составляет от 1:2:2 до 1:10:10.

- 5 Вариант осуществления 24. Офтальмологический состав согласно предыдущему варианту осуществления, в котором массовое соотношение составляет от 1:4:4 до 1:8:8.

- 10 Вариант осуществления 25. Офтальмологический состав согласно предыдущему варианту осуществления, в котором массовое соотношение составляет от 1:6,7:6,7.

Вариант осуществления 26. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий вещество, регулирующее осмолярность.

15

Вариант осуществления 27. Офтальмологический состав согласно предыдущему варианту осуществления, в котором вещество, регулирующее осмолярность — это хлорид натрия.

- 20 Вариант осуществления 28. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий буфер.

Вариант осуществления 29. Офтальмологический состав согласно предыдущему варианту осуществления, в котором буфер выбран из группы, состоящей из боратного буфера, цитратного буфера, фосфатного буфера, трис-буфера, трометамола/малеиновой кислоты

25

Вариант осуществления 30. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, pH которого составляет от 6 до 7.

30

Вариант осуществления 31. Офтальмологический состав согласно предыдущему варианту осуществления, pH которого составляет 6,3.

- 35 Вариант осуществления 32. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 27-31, содержащий цитратный буфер.

Вариант осуществления 33. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащий вещество, регулирующее pH,

выбранное среди HCl и/или NaOH.

5 Вариант осуществления 34. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, не содержащий консервантов и/или любых других фармацевтически активных ингредиентов.

Вариант осуществления 35. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий буфер.

10 Вариант осуществления 36. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, не содержащий консервантов.

15 Вариант осуществления 37. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, имеющий динамическую вязкость, измеренную методом Брукфилда при 20 °C, от 1 до 50 мПа•с.

20 Вариант осуществления 38. Офтальмологический состав согласно предыдущему варианту осуществления, имеющий динамическую вязкость, измеренную методом Брукфилда при 20 °C, от 4 до 40 мПа•с.

Вариант осуществления 39. Офтальмологический состав согласно предыдущему варианту осуществления, имеющий динамическую вязкость, измеренную методом Брукфилда при 20 °C, от 8 до 20 мПа•с.

25 Вариант осуществления 40. Офтальмологический состав согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, выпущенный в форме глазных капель.

30 Вариант осуществления 41. Состав, определенный в любом из предыдущих вариантов осуществления, для применения при профилактике и/или лечении офтальмологической патологии.

35 Вариант осуществления 42. Состав для применения в соответствии с предыдущим вариантом осуществления, где офтальмологическая патология выбирается из группы, в которую входит синдром сухого глаза, синдром Шегрена, воспаление конъюнктивы, раздражение, зуд, жжение и аллергические реакции глаза и связанные состояния.

Вариант осуществления 43. Состав для применения согласно предыдущему варианту осуществления, где офтальмологической патологией является синдром

сухого глаза.

Во всем описании и формуле предлагаемого состава слово «содержать» и его варианты не предназначены для исключения других технических характеристик, добавок, компонентов или этапов. Кроме того, слово «содержать» охватывает формулировки «фактически состоящий из» и/или «состоящий из». Дополнительные цели, преимущества и особенности изобретения станут очевидными для специалистов в данной области после изучения описания или могут быть изучены при практическом применении изобретения. Следующие ниже примеры и чертежи представлены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все возможные сочетания конкретных и приоритетных вариантов осуществления, описанных здесь.

15 **Примеры**

Вещества

Эксперименты проводились с L-эктоином, декспантенолом и гиалуронатом натрия. Гиалуронат натрия использовали со следующей средневзвешенной молекулярной массой (M_w):

Таблица 1. M_w для заданного диапазона характеристической вязкости ГК

Внутренняя вязкость [мЗ/кг]	Средняя молекулярная масса [кДа]
0,51	196
0,95	410
1,00	485

25 Составы

В общей сложности были приготовлены водные составы с разной концентрацией гиалуроната и эктоина натрия (сравнительные составы) и гиалуроната натрия, эктоина и декспантенола. Некоторые составы также содержат 0,44 NaCl и при необходимости доводят pH до 6,3 с помощью HCl или NaOH. В качестве неограничивающих примеров приготовление двух указанных составов подробно описано ниже.

Состав, содержащий 0,1 % или 0,2 %, или 0,3 %, или 0,4 %, или 0,5 % гиалуроната натрия, 2 % эктоина и 2 % декспантенола, готовили следующим образом: сначала в химическом стакане растворяли 44 мг хлорида натрия в приблизительно 70 мл деионизированной воды. После полного растворения добавляют 2007,0 мг эктоина и перемешивают до получения прозрачного раствора. Затем медленно добавляют 102 мг, или 204 мг, или 306 мг, или 408 мг, или 510 мг гиалуроната натрия и перемешивают при повышенной температуре (50 °C) до получения прозрачного раствора. Во втором стакане 2013 мг декспантенола добавляют к приблизительно 10 мл деионизированной воды и перемешивают до получения прозрачного раствора. На следующем этапе в первый стакан добавляется раствор с декспантенолом. После этого раствор доливают деионизированной водой до 300 мл, и pH доводят до 6,3 с помощью 0,1 М HCl.

Состав, содержащий 0,1 % или 0,2 %, или 0,3 %, или 0,4 %, или 0,5 % гиалуроната натрия, 2 % эктоина и 2 % декспантенола: сначала в химическом стакане растворяют 501 мг цитрата натрия и 52 мг лимонной кислоты в приблизительно 200 мл деионизированной воды. После полного растворения добавляют 6000,0 мг эктоина и перемешивают до получения прозрачного раствора. Затем медленно добавляют 919 мг гиалуроната натрия и перемешивают при повышенной температуре (35 °C) до получения прозрачного раствора. Во втором стакане 6041 мг декспантенола добавляют к приблизительно 30 мл деионизированной воды и перемешивают до получения прозрачного раствора. На следующем этапе в первый стакан добавляется раствор с декспантенолом. Смесь перемешивают, после чего раствор доливают деионизированной водой до 300 мл.

25

Способность к связыванию воды

Способность к связыванию воды определялась как максимальное количество воды, впитанное образцом и удерживаемое при низкоскоростном центрифугировании (центрифуга Heraeus Sepatech, модель Labofuge Ae). Этот эффект был измерен гравиметрическим методом с использованием микровесов с d (наименьшим делением) = 0,001 мг (весы Sartorius, модель MSA66P), как описано ниже.

Гиалуронат натрия, L-эктоин и декспантенол взвешивали в предварительно взвешенных сосудах Эппендорфа в различных пропорциях, как показано для соединений на рис.1 (общий вес смесей во всех случаях составлял 50 мг). Была отмечена начальная общая масса смеси (w0). Затем добавляли небольшими каплями дистиллированную воду, перемешивая иглой после каждого добавления до тех пор, пока смесь полностью не смачивалась без эффекта растекания. Затем к

образцу добавляли воду без перемешивания до тех пор, пока в верхней части смеси не появился небольшой избыток воды. Затем образец центрифугировали при 4000 об/мин в течение 5 минут при температуре окружающей среды. После центрифугирования небольшое количество супернатанта отбрасывалась. Затем
5 после удаления супернатанта (w_1) определяли общий вес смеси.

Измеренная способность к связыванию воды (ССВ) определялась по следующей формуле:

$$10 \quad \text{ССВ (гравиметрически) в \%} = \frac{(w_1 - w_0) \cdot 100 \%}{w_0}$$

где:

" w_0 " = вес исходной общей массы смеси;

" w_1 " = вес общей массы смеси после центрифугирования и без супернатанта.

15 Кроме того, ССВ в % измеряли для каждого чистого ингредиента, описанного выше (чистый гиалуронат натрия, чистый эктоин, чистый декспантенол, каждый из которых взвешен в количестве 50 мг).

20 Затем теоретическая ССВ соединений рассчитывалась как сумма ССВ % чистых ингредиентов в пропорциях ингредиентов, присутствующих в смеси, или как сумма ССВ % чистого декспантенола и ССВ % соединений гиалуроната натрия и L-эктоина. Такая теоретическая ССВ представляет собой способность к связыванию воды, которую можно было бы ожидать в случае полностью аддитивного эффекта.

25 Отклонение измеренной ССВ от рассчитанной теоретической ССВ отражает синергический эффект, который можно рассчитать по следующему уравнению:

$$\text{Синергия} = \frac{\text{измеренная ССВ} \cdot 100\%}{\text{теоретическая ССВ}} - 100$$

30 Иными словами, синергический эффект показывает, насколько можно уменьшить концентрацию гиалуроната натрия в составе для поддержания того же уровня ССВ. Синергический эффект можно увидеть на рисунке 1.

35 На рисунке 1 показан синергический эффект ССВ при увеличении концентрации декспантенола для 5, 10 и 20 % концентраций гиалуроната натрия и различных концентраций эктоина. Содержание эктоина можно рассчитать как 100 % минус % гиалуроната натрия минус % декспантенола ($100 - \text{HA\%} - \text{DEX\%}$). Было замечено,

что добавление декспантенола увеличивало количество связанной воды по сравнению с составом, содержащим только гиалуронат натрия и эктоин (рис. 1). Эффект становился более значительным при уменьшении концентрации гиалуроната натрия ниже 20 % мас./об.

5

Снижение вязкости в зависимости от коэффициента сдвига

Динамическую вязкость определяли с помощью вискозиметра Brookfield LV DV3T. Образцы были взяты непосредственно для измерения вязкости без какого-либо растворения. Точный объем образца 6,7 мл наливали в трубку камеры, окруженную водяной рубашкой охлаждения, в образец помещали шпindel SC4-18, и анализ начинался при достижении образцом температуры $20,0 \pm 0,2$ °C. Данные собирались при диапазоне вращения шпинделя 2 - 250об/мин.

15 Предлагаемый состав отличается повышенной динамической вязкостью. Если динамическая вязкость применяемых глазных капель находится в пределах физиологических слез, то они удаляются через несколько минут. Преимущество повышения вязкости применяемых глазных капель в том, что время удаления капель с поверхности глаза увеличивается. На рисунке 8 показано влияние добавления декспантенола на увеличение динамической вязкости предлагаемых составов.

Во-вторых, динамическая вязкость слез уменьшается при моргании из-за очень высокого напряжения сдвига, создаваемого веками, что предотвращает повреждение глаза. С точки зрения безопасности глаз, скорость снижения динамической вязкости является важным параметром. Чем быстрее снижается динамическая вязкость во время моргания, тем безопаснее глазные капли и их влияние на поверхность роговицы. На рис. 2, 3 и 4 показано влияние длины цепи гиалуроновой кислоты на динамическую вязкость как функцию коэффициента сдвига. Примечательно, что все составы с концентрацией гиалуроновой кислоты равной или ниже 0,2 %, независимо от исследуемой молекулярной массы, ведут себя как ньютоновские жидкости в пределах анализируемого диапазона коэффициента сдвига (0-250 об/мин). На рисунке 8 можно увидеть, что все составы, содержащие 2 % D-пантенола, показали более высокую вязкость, чем те же составы без декспантенола.

35

Также изучался синергический эффект добавления декспантенола к составам, содержащим гиалуронат натрия и L-эктоин (составы и результаты показаны на рис.9). Было замечено, что состав с декспантенолом имеет более высокую вязкость,

чем ожидалось, в соответствии с теоретическим соединением вязкости составов, содержащих декспантенол (без гиалуроната натрия или эктоина), и составов, содержащих гиалуронат натрия и эктоин (без декспантенола). Наибольший синергический эффект наблюдается для 2 % декспантенола (390,5 %, рисунок 9).

5

Кроме того, скорость снижения вязкости при увеличении коэффициента сдвига зависит от концентрации декспантенола. Важно отметить, что наибольшее снижение вязкости, измеренное как разница между максимальным и минимальным значением вязкости (в пределах диапазона коэффициента сдвига), можно

10 наблюдать для 2 % декспантенола ($\Delta\mu = 8,66 \text{ мПа}\cdot\text{с}$, рис. 6).

Поверхностное натяжение

Поверхностное натяжение – очень важный параметр с точки зрения увлажнения
15 поверхности роговицы. Поверхностное натяжение должно быть выше гравитационных сил, чтобы иметь сцепление с поверхностью роговицы и распространяться по ней. У пациентов, страдающих синдромом сухого глаза, слезы обычно имеют более высокое поверхностное натяжение, чем слезы здоровых
людей.

20

Целью этих экспериментов было определение влияния добавки D-пантенола на изменение поверхностного натяжения. Поверхностное натяжение измерялось в
сидячей капле с использованием метода Вильгельми, а растворы были взяты
непосредственно на анализ без растворения. Было замечено, что добавление
25 декспантенола действительно уменьшало поверхностное натяжение предлагаемых составов (это видно на рис. 7). Поверхностное натяжение измеряли для диапазона концентраций декспантенола 0 – 3 % с помощью тензиометра Krüss K20.

Документы, упомянутые в заявке

А.Р. Вегенер, Л.М. Майер и К.Л. Шонфилд. Влияние вязких веществ на плотность роговицы при синдроме сухого глаза. Журнал глазной фармакологии и терапии 31, 504–508 (2015).

5

(Крич Дж.Л., Ду Л.Т., Фатт И., Радке К.Дж. Определение *in vivo* толщины слезной пленки и ее влияние на стабильность слезной пленки. Текущие исследования в области глазной медицины, 1998; 17: 1058-1066.

- 10 Тиффани Дж.М., Винтер Н. и Блисс Г. (1989) «Стабильность слезной пленки и поверхностное натяжение слезы», Текущие исследования в области глазной медицины, 8:5, 507-515.

Формула изобретения

1. Офтальмологический состав, включающий:

от 0,001 до 2 % массовых процентов гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли,

от 0,5 до 5 % массовых процентов эктоина или его офтальмологически приемлемой соли или производного продукта,

от 0,5 до 5 % массовых процентов соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их комбинации, и

воду в количестве до 100 % общей массы состава.

2. Офтальмологический состав по п. 1, где состав содержит:

от 0,15 до 0,4 % массовых процентов гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли,

от 1 до 3 % массовых процентов эктоина или его офтальмологически приемлемой соли или производного продукта,

от 1 до 3 % массовых процентов соединения, выбранного из группы, состоящей из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты и их комбинации, и

воду в количестве до 100 % общей массы состава.

3. Офтальмологический состав по пп. 1-2, где средневесовая молекулярная масса (M_w) гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли составляет от 100 до 800 кДа.

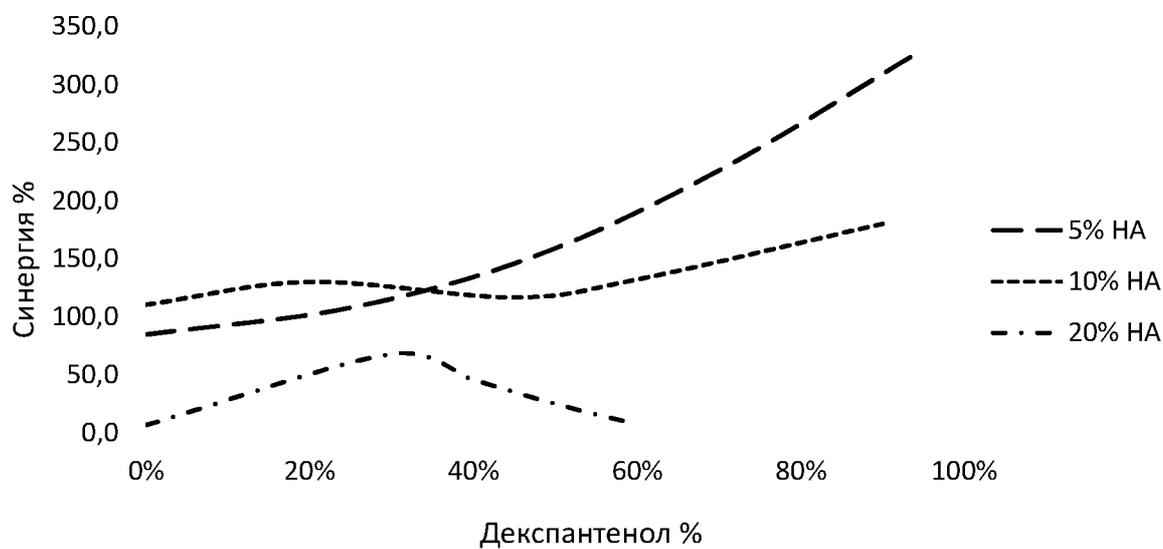
4. Офтальмологический состав по п.3, в которой средневесовая молекулярная масса (M_w) гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли составляет от 150 до 500 кДа.

5. Офтальмологический состав согласно любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что офтальмологически приемлемый производный продукт эктоина выбран из группы, состоящей из офтальмологически приемлемого сложного эфира эктоина, гидроксиэктоина или офтальмологически приемлемой соли гидроксиэктоина, офтальмологически приемлемого эфира гидроксиэктоина, и их комбинации.

6. Офтальмологический состав согласно любому из пп. 1-5, согласно которым состав содержит гиалуронат натрия, L-эктоин и D-пантенол.

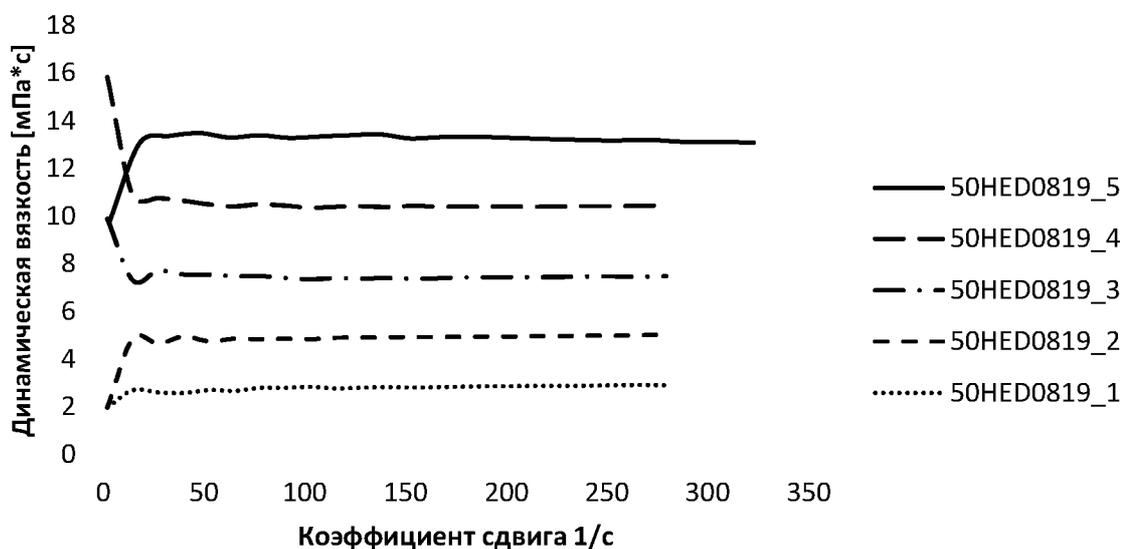
7. Офтальмологический состав согласно любому из пп. 1-6, где массовое отношение гиалуроновой кислоты или ее офтальмологически приемлемой соли к эктоину или его офтальмологически приемлемому производному и к соединению, выбранному из пантенола, пантотеновой кислоты, офтальмологически приемлемой соли пантотеновой кислоты или их комбинации, составляет от 1:1,5:1,5 до 1:30:30.
8. Офтальмологический состав по п. 7, где массовое соотношение составляет от 1:2:2 до 1:10:10.
9. Офтальмологический состав по пп. 1-8, дополнительно содержащий хлорид натрия.
10. Офтальмологический состав согласно любому из пп. 1-9, без содержания консервантов и/или любого дополнительного фармацевтически активного ингредиента.
11. Офтальмологический состав согласно любому из пп. 1-10, имеющий pH от 5 до 7,5.
12. Офтальмологический состав согласно любому из пп. 1-11, где динамическая вязкость состава, измеренная методом Брукфилда при 20 °С, составляет от 1 до 50 мПа·с.
13. Офтальмологический состав согласно любому из пп. 1-12, где состав выполнен в форме глазных капель.
14. Состав по любому из пп. 1-13 для применения при профилактике и/или лечении офтальмологической патологии, выбранной из группы, состоящей из синдрома сухого глаза, синдрома Шегрена, воспаления конъюнктивы, раздражения, зуда, жжения и аллергических реакций глаз и связанных с ними состояний.
15. Состав для применения согласно п. 14, где офтальмологическая патология представляет собой синдром сухого глаза.

Рисунки



<i>Гиалуронат натрия (%)</i>	<i>L-Эктоин (%)</i>	<i>Декспантенол (%)</i>	<i>Измеренная ССВ (%)</i>	<i>Теоретическая ССВ (%)</i>	<i>Синергия (%)</i>
100	0	0	302,96	-	-
0	100	0	54,50	-	-
0	0	100	25,60	-	-
5	95	0	251,20	135,82	84,95
5	70	25	247,10	118,77	108,05
5	47,5	47,5	261,00	103,43	152,34
5	25	70	287,30	88,08	226,18
10	90	0	374,50	177,84	110,58
10	70	20	378,10	164,20	130,27
10	45	45	319,10	147,15	116,85
10	30	60	318,10	136,92	132,33
20	80	0	45,9	43,00	6,8
20	50	30	160,5	95,5	68,1
20	40	40	135,1	92,6	45,9
20	30	50	112,2	89,7	25,1
20	20	60	93,3	86,8	7,5

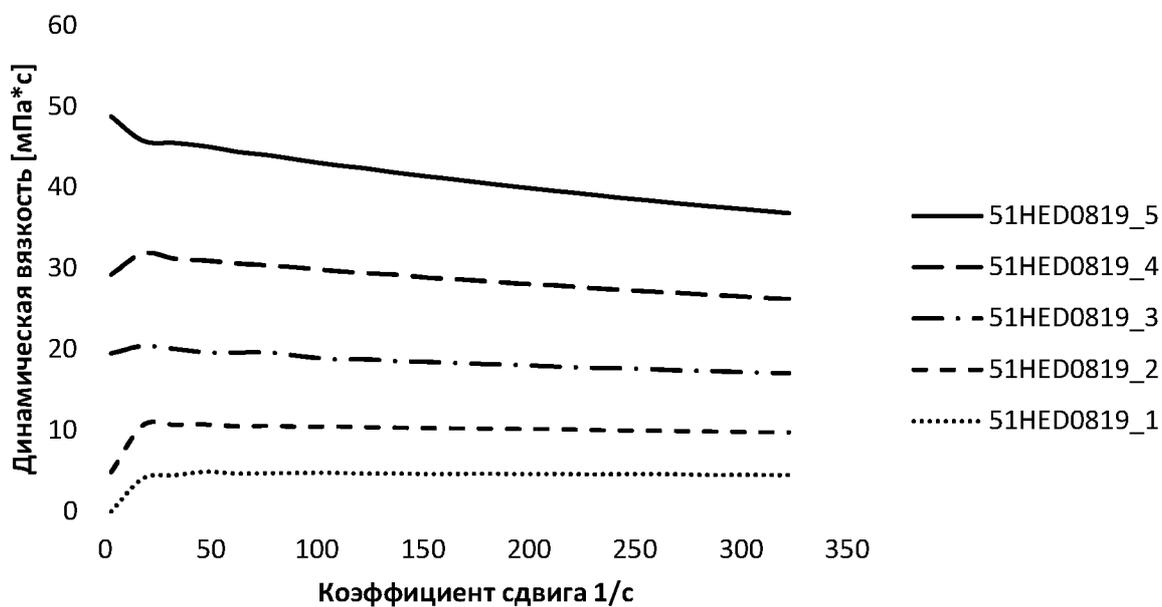
Рисунок 1.



	50HED0819_1	50HED0819_2	50HED0819_3	50HED0819_4	50HED0819_5
Состав	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.
Гиалуронат натрия IV = 0,51 м ³ /кг	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Эктоин	2	2	2	2	2
Декспантенол	2	2	2	2	2
Натрия хлорид	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44
НСI или NaOH pH 6,3	сколько потребуется*	сколько потребуется*	в достаточном количестве	в достаточном количестве	сколько потребуется*
Вода	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл

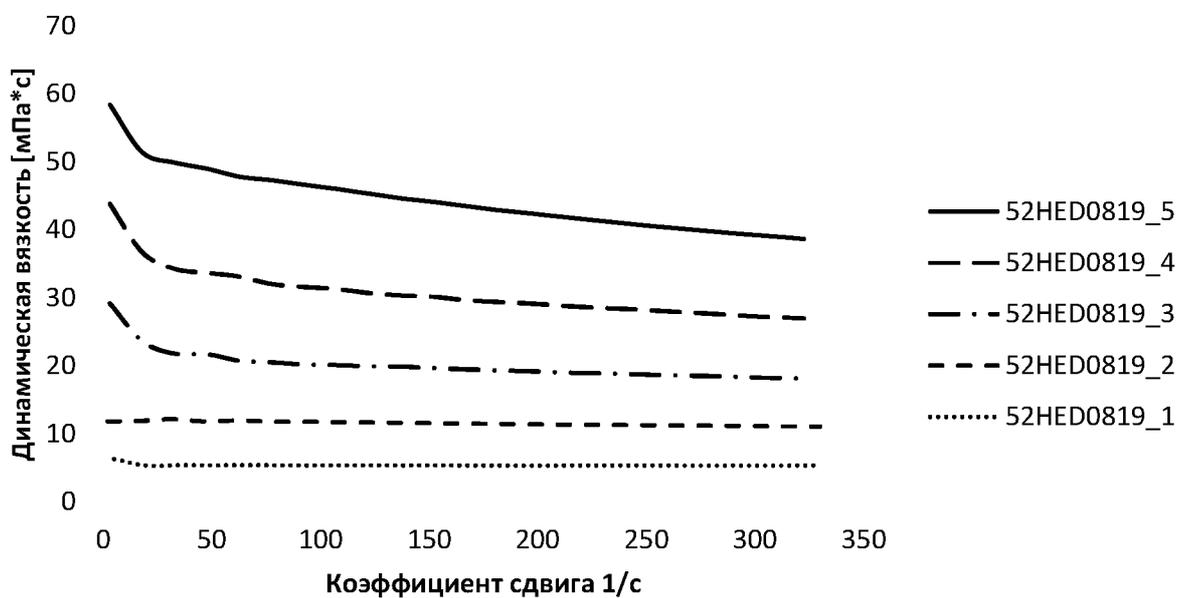
*сколько потребуется

Рисунок 2.



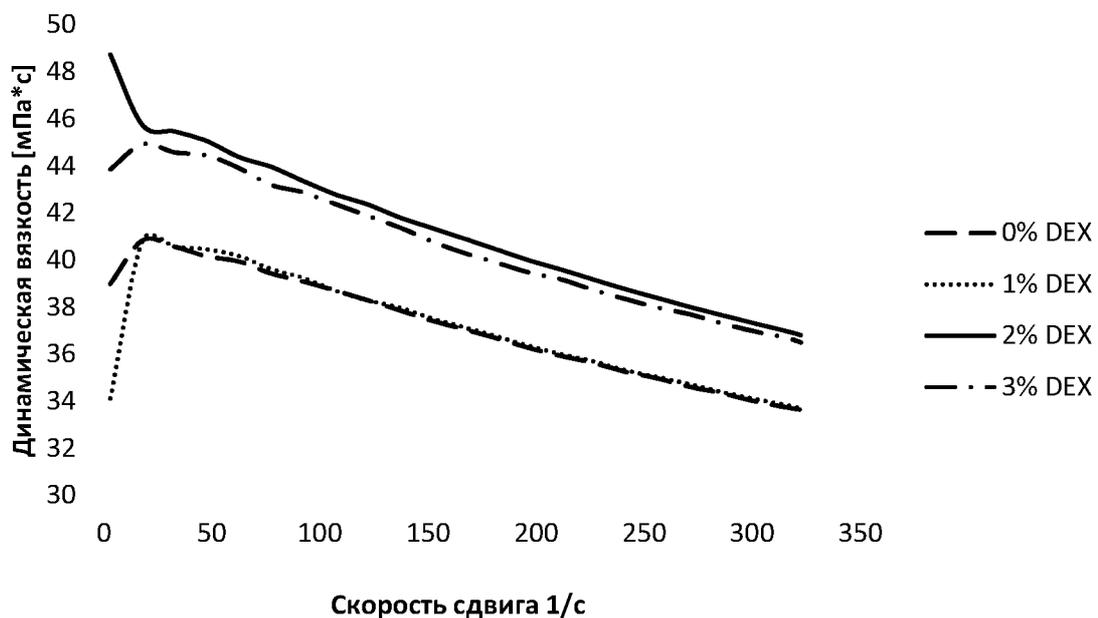
	51HED0819_1	51HED0819_2	51HED0819_3	51HED0819_4	51HED0819_5
Состав	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.
Гиалуронат натрия IV = 0,95 м ³ /кг	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Эктоин	2	2	2	2	2
Декспантенол	2	2	2	2	2
Натрия хлорид	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44
НСI или NaOH pH 6,3	сколько потребуется	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	сколько потребуется
Добавление воды	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл

Рисунок 3.



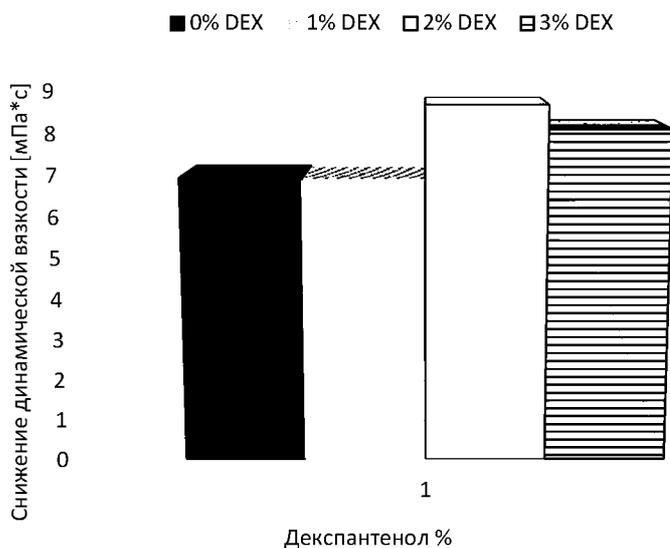
	52HED0819_1	52HED0819_2	52HED0819_3	52HED0819_4	52HED0819_5
Состав	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.
Гиалуронат натрия IV = 1,00 м ³ /кг	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Эктоин	2	2	2	2	2
Декспантенол	2	2	2	2	2
Натрия хлорид	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44
НСI или NaOH pH 6,3	сколько потребуется	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	сколько потребуется
Добавление воды	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл

Рисунок 4.



	71HED0919 0% DEX	72HED0919 1 % DEX	51HED0819_5 2% DEX	73HED0919 3 % DEX
Состав	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.
Гиалуронат натрия IV = 0,95 м ³ /кг	0,5	0,5	0,5	0,5
Эктоин	2	2	2	2
Декспантенол	0	1	2	3
Натрия хлорид	0,44	0,44	0,44	0,44
HCl или NaOH pH 6,3	сколько потребуется	в достаточном количестве	в достаточном количестве	сколько потребуется
Вода	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл

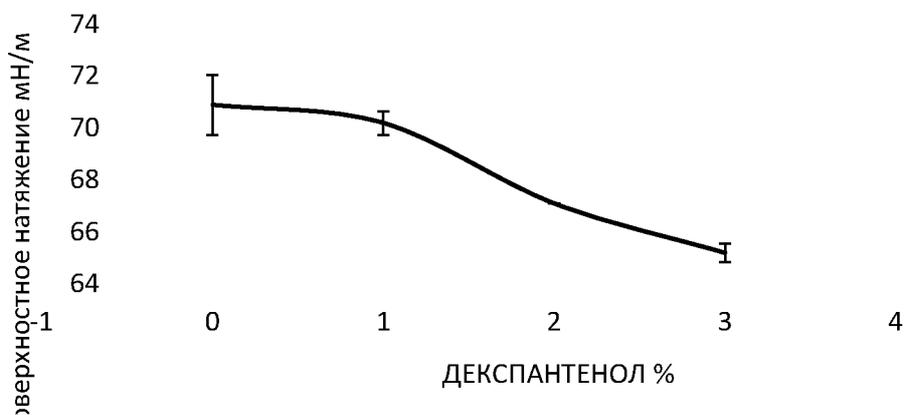
Рисунок 5.



	71HED0919 0% DEX	72HED0919 1 % DEX	51HED0819_5 2% DEX	73HED0919 3 % DEX
Состав	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.
Гиалуронат натрия IV = 0,95 м ³ /кг	0,5	0,5	0,5	0,5
Эктоин	2	2	2	2
Декспантенол	0	1	2	3
Натрия хлорид	0,44	0,44	0,44	0,44
НСI или NaOH рН 6,3	сколько потребуется	в достаточном количестве	в достаточном количестве	сколько потребуется
Вода	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл
Вязкость макс мПас*с	40,84	40,84	48,74	44,93
Вязкость мин мПас*с	33,64	33,69	36,81	36,5

Рисунок 6.

Влияние декспантенола на поверхностное натяжение в составах 71HED0919, 72HED0919, 51HED0819_5 и 73HED0919



	71HED0919	72HED0919	51HED0819_5	73HED0919
Состав	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.
Гиалуронат натрия IV = 0,95 м ³ /кг	0,5	0,5	0,5	0,5
Эктоин	2	2	2	2
Декспантенол	0	1	2	3
Натрия хлорид	0,44	0,44	0,44	0,44
НСI или NaOH рН 6,3	сколько потребуется	в достаточном количестве	в достаточном количестве	сколько потребуется
Вода	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл

Рисунок 7.

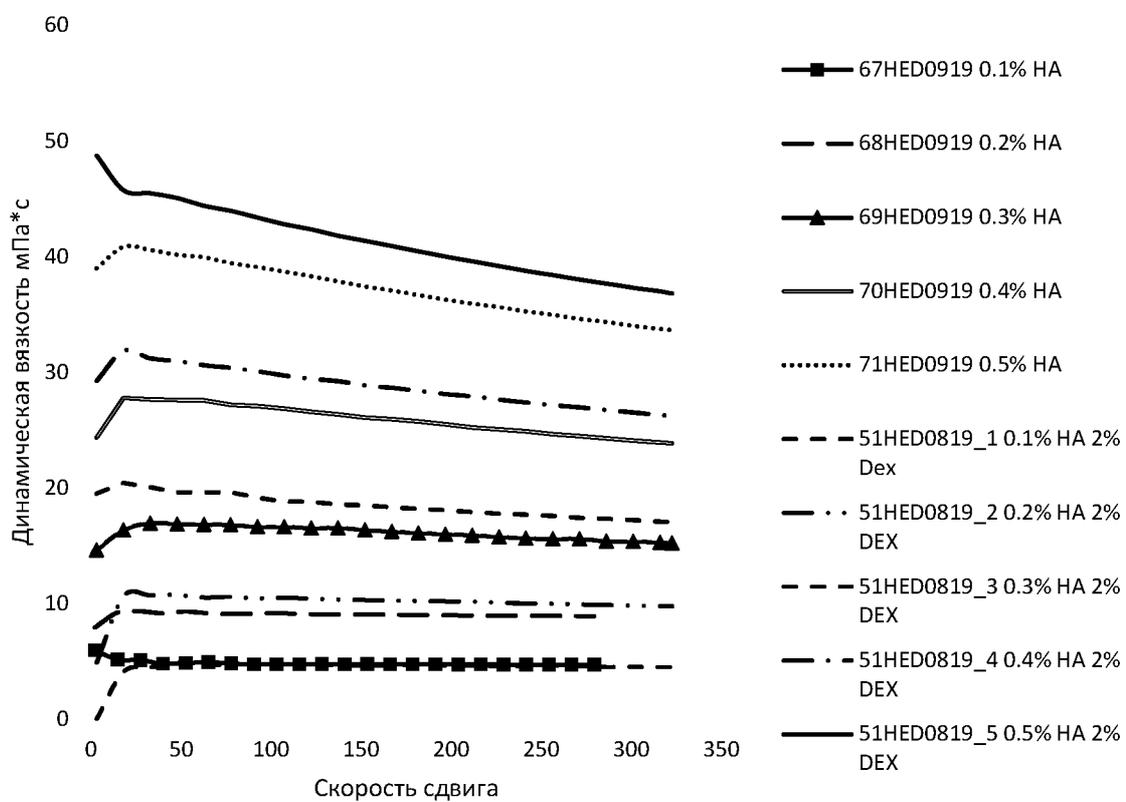
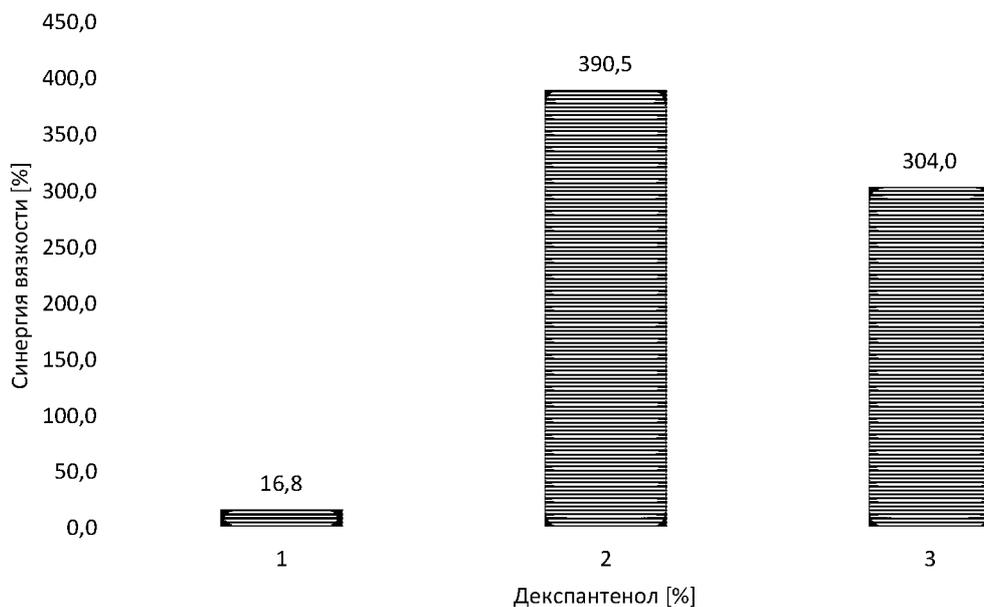


Рисунок 8.

Синергическое влияние на вязкость при добавлении декспантенола
в составах 72HED091, 51HED0819_5 и 73HED0919



87HED1119 86HED1119 87HED1119 71HED0919 72HED0919 51HED0819_ 73HED0919

5

Состав	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.	% мас./об.
<i>Гиалуронат натрия IV = 0,95 м²/кг</i>	0	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>Эктоин</i>	0	0	0	2	2	2	2
<i>Декспантенол</i>	1	2	3	0	1	2	3
<i>Натрия хлорид</i>	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44
<i>HCl или NaOH pH 6,3</i>	сколько потребуется	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	сколько потребуется
<i>Вода</i>	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл	Добавить 1 мл

Рисунок 9.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202092583**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

A61K31/16 (2006.1)
 A61K31/505 (2006.1)
 A61K31/728 (2006.1)
 A61K45/06 (2006.1)
 A61P27/02 (2006.1)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K31/16, 31/505, 31/728, 31/33, 45/06, A61P 27/02, 27/04, 27/16

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
 EAPATIS, EMBASE, Espacenet, PatentScope, Pubmed

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 03049747 A1 (URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH) 2003.06.19 - реферат, формула пп.1-11	1-15
Y	WO 2017153415 A1 (URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH) 2017.09.14 - реферат, формула пп.1-15	1-15
A	KING-SMITH E. et al., The thickness of the tear film. Current Eye Research, 2004, Vol.29, N 4-5, pp.357-368. doi:10.1080/02713680490516099 - abstract	1-15
A	ARAGONA P. et al., Physicochemical Properties of Hyaluronic Acid-Based Lubricant Eye Drops. Transl. Vis. Sci. Technol., 2019; Vol.8, N 6, Article 2, pp.1-11. doi:10.1167/tvst.8.6.2 - реферат, фиг.3, с.4 левая колонка второй абзац, с.5 левая колонка последний абзац-правая колонка первый абзац.	1-15

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **03/03/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан