

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092613** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.04.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/375* (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.04.28

(54) **ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ И ПРЕСБИОПИИ**

(31) **2018901462**

(72) Изобретатель:

(32) **2018.05.01**

Као Цзиньянь (AU)

(33) **AU**

(86) **PCT/AU2019/050379**

(74) Представитель:

(87) **WO 2019/210352 2019.11.07**

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

КАО ЦЗИНЯНЬ (AU)

(57) В настоящей заявке на патент раскрыт способ производства глазных капель, которые можно применять для уменьшения интенсивности или лечения глазных заболеваний, таких как катаракта, пресбиопия, глаукома, астигматизм, синдром сухого глаза, а также для общего ухода за глазами. Единственным активным ингредиентом указанных глазных капель является лимонная кислота с концентрацией в водном растворе, составляющей около 0,9% по массе, которую можно изменять до более высокого или более низкого уровня в зависимости от клинических потребностей. Лимонная кислота может быть получена либо из промышленных продуктов, либо из натуральных фруктов, таких как лимоны и ананасы.

202092613

A1

A1

202092613

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566073EA/061

ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ И ПРЕСБИОПИИ

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к подробным сведениям изготовления глазных капель, которые улучшают и излечивают заболевания глаз, включая катаракту, пресбиопию, глаукому, астигматизм и синдром сухого глаза.

Уровень техники

[0002] Существует несколько заболеваний глаз, которые приводят к ухудшению зрения в первую очередь в результате старения. Когда человек стареет, хрусталик глаза может помутнеть, что приводит к старческой катаракте; также хрусталик становится все более жестким, что приводит к пресбиопии. При закупорке или блокировании трабекулярной сети глаза, внутриглазное давление повышается, что приводит к заболеванию глаза, называемому глаукомой.

[0003] Помутнение хрусталика вызывает катаракту. Оно развивается медленно и прогрессивно с возрастом, что приводит к снижению остроты зрения и проблемам, таким как блеклые цвета, нечеткое зрение и т.д. Если не лечить тяжелую форму катаракты, то она, в конечном итоге, приведет к слепоте.

[0004] Наиболее эффективным методом лечения катаракты является хирургическое вмешательство, при котором удаляется помутневший естественный хрусталик глаза, а затем вставляется интраокулярная линза для восстановления прозрачности хрусталика. Уровень успешных хирургических операций является высоким. Однако операция по удалению катаракты обычно выполняется офтальмологом в амбулаторных условиях, в хирургическом центре или больнице под анестезией. Для небольшой группы людей, например пациентов с тяжелой формой диабета или пациентов, которые не обладают приемлемым состоянием здоровья, риск хирургического вмешательства является достаточно высоким. Поэтому лечение катаракты глазными каплями является желательным и привлекательным.

[0005] Для лечения катаракты, на рынке присутствует ряд коммерчески доступных продуктов в виде глазных капель. Для лечения катаракты, глазные капли с N-ацетилкарнозином рассматриваются в качестве альтернативы хирургическому вмешательству (Mark Thierman, US 7,776,364B2, 2010). Полагают, что капли функционируют путем уменьшения паражающего хрусталик окисления и гликирования, в частности, путем уменьшения кристаллического сшивания. Некоторый благоприятный эффект был продемонстрирован в рандомизированных контролируемых исследованиях, спонсируемых небольшими производителями, однако для подтверждения благоприятного эффекта все еще требуются дополнительные независимые подтверждения. Продукты в виде глазных капель, аналогичные N-ацетилкарнозину, такие как Can-C, Herbal Isotone Eye Drop Cataract, также являются коммерчески доступными на рынках.

[0006] В патентной области, раскрытия изобретений, относящихся к глазным

каплям для лечения катаракты, следуют одно за другим. J. Stjernschantz; Resul; B. Resul раскрыли изобретение, озаглавленное “Method and means for prevention of cataract” (патент США 5773472, 1998). В изобретении заявлены тиол-связывающие простагландины или простагландиноподобные вещества, содержащие альфа-бета-ненасыщенный кетон, в частности, простагландины типа А или J и их производные или аналоги для приготовления офтальмологически совместимых композиций для профилактики катаракты.

[0007] M. Terao и Y. Ito заявили “Method for Treatment of Cataract with Radical Scavenger” (патент США 5874455, 1999). В патентной заявке указано: изобретение относится к способу лечения катаракты, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, поглотителя свободных радикалов в количестве, эффективном для лечения катаракты, выбранного из группы, состоящей из восстанавливающего тиолового производного или его дисульфидного производного и его сульфидного производного, а также фармацевтической композиции для лечения катаракты, которая содержит средство против катаракты, содержащее поглотитель свободных радикалов и мелкодисперсные частицы, такие как эмульсии, нанокапсулы, альбуминовые микросферы и липосомы, которые содержат средство против катаракты и имеет липофильную и положительно заряженную фазу на своей поверхности.

[0008] В другом патенте США, US 2014/0031327A1, раскрыто изобретение с использованием ингибиторов агрегации α -кристаллина для лечения или профилактики катаракты у субъекта, имеющего катаракту или имеющего риск развития катаракты.

[0009] Было подано несколько патентных заявок на лечение старческой катаракты посредством глазных капель, применяемых в традиционной китайской медицине. Например, Du Xiulan с соавторами описали в 2009 г. средство традиционной китайской медицины для лечения старческой катаракты (Chinese Medicine for Treating Senile Cataract) (номер заявки ВОИС: 200910018921). X. Zhao описал “Eye Drop for Treating Cataract” (Европейское патентное ведомство: CN104208315 (A), 2014). Глазные капли получают из цветов девясила, ламинарии, ягоды годжи, хризантемы, лимонника китайского, глянцевого плодов бирючины лоснящейся, корневища аира злакового, семени подорожника блошного и дудника китайского с целью получения лекарственного средства для лечения катаракты с достоверным лечебным эффектом. Кроме того, D. Song с соавторами описали в 2014 году “Traditional Chinese medicine for treating cataract” (ВОИС: номер заявки: 201410191869.9). Рецепт включает женьшень, необработанный корень ремании, плоды пустырника, раковину абалона, корень платикодона, семя подорожника блошного, корень белого пиона, копытень маньчжурский, ревень лекарственный, семя кассии, Eriocaulon buergerianum, корень пиона красного, плод бирючины блестящей, цветок буддлея, белая хризантема, семена Flatstem Milkvech, Tribulus terrestris, Radix codonopsis, Radix astragali, Radix scutellariae и корень солодки, приготовленный с медом.

[0010] В то время как хрусталик становится мутным, теряя прозрачность при старческой катаракте, хрусталик становится жестче, постепенно снижается способность

фокусироваться на близких объектах при пресбиопии. Медицинские данные в настоящее время убедительно подтверждают интерпретирование затвердения хрусталика глаза, хотя некоторые исследователи полагают, что изменения кривизны поверхности хрусталика и потеря силы цилиарных мышц также могут быть причинами нарушения.

[0011] Очки для чтения являются самым простым и распространенным средством лечения пресбиопии. Очки для чтения обеспечивают дополнительную диоптрию для улучшения аккомодации глаз, благодаря чему можно четко видеть близлежащие объекты. Контактные линзы аналогичны очкам для чтения.

[0012] Еще одним средством лечения пресбиопии является хирургическая операция по изменению формы роговицы, благодаря чему глаз обладает большей аккомодационной способностью. Хирургическая технология является успешной, однако сообщается, что все еще останется некоторое применение очков для чтения при тусклом свете или при чтении в течение продолжительных периодов времени. Существуют также альтернативные хирургические процедуры для коррекции пресбиопии без изменения формы роговицы. Например, Scharcker и Lin, в заявке на патент США № 6258082 (2001), предложили лечение с использованием технологии лазерной абляции для склерального расширяющего бандажа. Также существуют различные другие хирургические технологии для лечения пресбиопии.

[0013] Независимо от хирургического вмешательства, методы лечения с использованием лекарственных препаратов является областью исследований. J. Venozzi, G. Venozzi и B. Orman предложили новый фармакологический метод лечения пресбиопии (Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol. 2012 Spring; vol 1(1), pages 3-5). Было сделано предположение, что коррекция аккомодации у пациентов с эметропической пресбиопией может быть достигнута посредством фармакологического лечения, которое включает холинергическое средство в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. Утверждается, что это сочетание лекарственных средств потенциально способно излечить близорукость, не оказывая влияния на зрение вдаль.

[0014] Также существуют утверждения, что белки, витамины и/или упражнения помогают лечить пресбиопию. Ethos Bright Eyes представляют собой коммерчески доступные глазные капли, в которых, как утверждается, N-ацетил-карнозин или НАС, очень мощный антиоксидант и антигликирующее вещество, лечит пресбиопию, замедляя и даже реверсируя процесс биологического старения.

[0015] Пресбиопия действительно является объектом патентных заявок. Muthukumar с соавторами в 2014 году раскрыли патент, озаглавленный "Methods of Inhibiting Cataracts and Presbyopia" (патент США: 8758802). Авторы изобретения полагают, что пресбиопия и катаракта вызываются агрегацией растворимого белка бета-L-кристаллина в хрусталике; соответственно, ингибиторы электростатического взаимодействия могут использоваться для ингибирования или регресса в развитии образования катаракты или пресбиопии. Kaufman раскрыл патент, озаглавленный "Preparations and Method for Ameliorating or Reducing Presbyopia" в 2013 г. (патент США:

8455494), который относится к применению одного или нескольких парасимпатомиметиков в сочетании с одним или несколькими альфа-агонистами для обеспечения оптически благоприятного миоза для временного лечения пресбиопии. Кроме того, Garner с соавторами раскрыли патент, озаглавленный “Dithiol Compounds, Derivatives, and Treatment of Presbyopia” в 2014 г. (патент США: 8647612). Дитиоловые вещества заявлены как эффективные для лечения глазных заболеваний, в частности пресбиопии и катаракты.

[0016] Глаукома, обычно, но не всегда, связана с повышенным внутриглазным давлением. Когда трабекулярная сеть закупоривается или блокируется, внутриглазное давление повышается, что приводит к повреждению глазного зрительного нерва.

[0017] Существует несколько хирургических методов лечения, позволяющих устранить закупоренную трабекулярную сеть и создать новый дренажный канал для выхода жидкости из глаза. Лазерная иридотомия включает получение отверстия в радужной оболочке для нормального дренирования жидкости для лечения закрытоугольной глаукомы. Также доступны различные лазерные технологии для прожигания закупоренной решетчатой структуры с обеспечением лучшего дренажа внутриглазной жидкости при открытоугольной глаукоме.

[0018] Различные глазные капли, такие как тимолол (Тимоптик), левобунолол (Бетаган), картеолол (Окупресс) и метипранолол (Оптипранолол) доступны для лечения глаукомы путем снижения выработки внутриглазной жидкости. Другой тип глазных капель, таких как аналоги простагландинов, работают при глаукоме, увеличивая отток (дренаж) жидкости из глаза для восстановления нормального внутриглазного давления. Эти глазные капли не излечивают глаукому и часто имеют системные побочные эффекты, включая уменьшение содержания калия в организме, образование камней в почках, онемение или покалывание в губах, руках и ногах, усталость и тошноту.

[0019] Предшествующее рассмотрение уровня техники изобретения предназначено для облегчения понимания настоящего изобретения. Это не является подтверждением или признанием того, что какой-либо из указанных материалов был частью общеизвестных сведений на дату приоритета настоящей заявки.

Сущность изобретения

[0020] В настоящем изобретении раскрывается, что лимонная кислота представляет собой эффективную фармацевтическую композицию для глазных капель, которую можно применять для очистки роговицы и хрусталика для лечения или уменьшения интенсивности катаракты, астигматизма и синдрома сухого глаза, для смягчения хрусталика, для лечения или уменьшения интенсивности пресбиопии, а также для очистки трабекулярной решетчатой структуры с целью лечения или уменьшения интенсивности глаукомы. Лимонная кислота может быть получена либо из промышленных продуктов, либо из натуральных фруктов, таких как лимоны и ананасы. Применение указанных глазных капель приводит к улучшению остроты зрения.

Краткое описание чертежей

[0021] Ниже будет описан предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения только в качестве примера со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

На фигуре 1 показаны химическая формула и структура лимонной кислоты.

Описание вариантов осуществления

[0022] Применяемые глазные капли должны растворять агрегированные белки в хрусталике глаза, чтобы хрусталик стал менее мутным и более прозрачным, сделать хрусталик менее жестким, чтобы он мог точно фокусироваться на близко расположенных объектах. Глазные капли, которые могут растворять белки, закупоривающие трабекулярную решетчатую структуру, обеспечат нормальное течение внутриглазной жидкости. Лимонная кислота обладает этими желаемыми свойствами, растворяя агрегированные и закупоренные белки в роговице, хрусталике и трабекулярной решетчатой структуре; ее можно использовать для получения глазных капель, которые излечивают или уменьшают интенсивность катаракты, пресбиопии, глаукомы, астигматизма и синдрома сухого глаза, а также улучшают остроту зрения в случае обычных средств ухода за глазами.

[0023] Лимонная кислота имеет химическую формулу $C_6H_8O_7$. На фигуре 1 показаны элементы ее полной химической структуры. Она является слабой органической кислотой с сильным природным консервирующим эффектом. С целью предотвращения разложения в результате роста микроорганизмов, ее часто используют в качестве противомикробной добавки и антиоксиданта в таких продуктах, как пищевые продукты, фармацевтические препараты и биологические образцы.

[0024] Лимонная кислота имеет молярную массу 192,12 г/моль и плотность больше, чем $1,5 \text{ г/см}^3$. Небольшие молекулы оптимальны для проникновения через роговицу в переднюю камеру, что позволяет глазным каплям эффективно достигать хрусталик и трабекулярную решетчатую структуру. Используя преимущество высокой плотности, более высокой, чем у воды, пользователю во время закапывания лучше быть в положении лицом вверх, чтобы молекулы лимонной кислоты, которые проникли через роговицу, имели больше шансов воздействовать на хрусталик. Необходимо учесть, что объем передней камеры глаза составляет около 250 мкл, концентрация лимонной кислоты в глазных каплях значительно уменьшается после проникновения через роговицу.

[0025] Лимонная кислота имеет высокую температуру плавления, составляющую 156°C , и точку кипения, составляющую 310°C . Возникла бы проблема, если бы она кристаллизовалась в глазу в нано- или микротвердые частицы, которые будут рассеивать свет, например, как пораженный катарактой хрусталик. Однако ее растворимость в воде достигает $147,76 \text{ г/100 мл}$ при 20°C , $180,89 \text{ г/100 мл}$ при 30°C и $220,19 \text{ г/100 мл}$ при 40°C , что указывает на маловероятность ее кристаллизации в нано- или микротвердые частицы в глазу в результате применения указанных глазных капель.

[0026] Глазные капли должны иметь глазную и внутриглазную совместимость. Это ограничивает максимальную концентрацию лимонной кислоты в указанных глазных каплях. В общем случае, более высокая концентрация будет иметь более высокую

эффективность. Более низкая концентрация будет иметь более медленный эффект, но менее болезненный. Практически концентрация лимонной кислоты в указанных глазных каплях может составлять около 1,0%; и может изменяться от более высокого до более низкого уровня, в диапазоне от около 0,2 до около 1,8% по массе, в соответствии с клиническими потребностями.

[0027] Водные растворы лимонной кислоты составляют указанные глазные капли по настоящему изобретению. Лимонная кислота может быть получена либо из продуктов промышленного производства, либо из натуральных продуктов. При растворении контролируемого количества кристаллов лимонной кислоты в дистиллированной воде образуются указанные глазные капли с последующими необходимыми процессами стерилизации. В свою очередь, ряд цитрусовых, таких как лимон, апельсин и ананасы, содержат лимонную кислоту.

[0028] У спелого ананаса снимают кожуру и удаляют сердцевину. Затем его нарезают на мелкие кусочки, которые отжимают для получения желтоватого сока с помощью соковыжималки. Далее сок фильтруют с использованием фильтровальной бумаги. Указанные глазные капли получают путем извлечения лимонной кислоты из сока и доведения ее концентрации до около 1,0% по массе. Приготовление указанных глазных капель завершается после необходимых процессов стерилизации.

[0029] Перед применением указанных глазных капель, чтобы хорошо перемешать, их встряхивают. Это связано с тем, что лимонная кислота имеет гораздо более высокую плотность, составляющую $1,665 \text{ г/см}^3$, чем вода $1,0 \text{ г/см}^3$. Каждый раз можно закапывать одну или две капли указанных глазных капель в каждый глаз. После закапывания указанных глазных капель, пользователь остается в положении лицом вверх в течение 1-2 минут или дольше, чтобы лимонная кислота могла достигнуть хрусталика и проникнуть в него. Указанные глазные капли можно применять 3-5 раз в день в течение курса лечения, составляющего 5-7 дней. Пользователи могут отметить улучшение остроты зрения во время или после первого курса лечения. При желании можно провести дополнительные курсы лечения через 2-4 недели и дольше.

[0030] Уровень лимонной кислоты в указанных глазных каплях может быть разбавленным или концентрированным. Для разбавления указанных глазных капель, добавляют регулируемое количество дистиллированной воды и встряхивают их для перемешивания. Для концентрирования, упаривают регулируемое количество воды из глазных капель путем ее кипячения.

[0031] Первые несколько секунд после закапывания в глаз указанных глазных капель, они будут вызывать легкое жжение. Для пользователей, которые чувствуют сильное жжение, указанные глазные капли можно разбавить до более низкого уровня, например 50% или 25% или 12,5%. После практического применения указанных глазных капель низкой концентрации, пользователи привыкают и чувствуют жжение в меньшей степени. Далее пользователи могут закапывать указанные глазные капли с более высокой концентрацией лимонной кислоты.

[0032] У пользователей может возникать легкое раздражение глаз в результате стимуляции указанными глазными каплями. Необходимо прекратить применение указанных глазных капель и промыть глаза чистой водопроводной или дистиллированной водой. Применение указанных глазных капель можно возобновить, когда пользователи почувствуют себя комфортно.

[0033] При необходимости, к указанным глазным каплям в качестве консервантов или лубрикантов для достижения любых желаемых функций, могут добавляться неактивные ингредиенты.

[0036] Не рекомендуется применять указанные глазные капли при заболеваниях глаз, таких как конъюнктивит, острый эпидемический конъюнктивит, ячмень; или вскоре после любого оперативного вмешательства на глазах.

Список литературы

Патентная литература

Патент США 7776364B2, 2010 [0005]

Патент США 5773472, (1998) [0006]

Патент США 5874455, (1999) [0007]

Патент США, US 2014/0031327A1 (2014) [0008]

Номер заявки ВОИС: 200910018921 [0009]

Европейское патентное ведомство: CN104208315 (A), (2014) [0009]

ВОИС: Номер заявки: 201410191869.9, (2014) [0009]

Заявка на патент США #6258082 (2001) [0012]

Патент США: 8758802, (2014) [0015]

Патент США: 8455494, (2013) [0015]

Патент США: 8647612, (2014) [0015]

Непатентная литература

Ethos Bright Eyes, N-acetyl-Carnosine or NAC:
<https://www.ethoseyesite.com/index.html>, accessed on July 17, 2018 [0005], [0014]

J. Benozzi, G. Benozzi and B. Orman ; Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol. 2012 Spring; vol 1(1), pages 3-5, [0013]

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Глазные капли, содержащие лимонную кислоту в качестве единственного активного ингредиента, для лечения или уменьшения интенсивности или профилактики катаракты, пресбиопии, глаукомы, астигматизма и синдрома сухого глаза.

2. Глазные капли по п.1, отличающиеся тем, что лимонная кислота находится в водном растворе с массовой концентрацией, составляющей около 0,9%, которая может изменяться либо до более высокого уровня, либо до более низкого уровня, в диапазоне от около 0,2% до около 1,8% по массе, в зависимости от клинических потребностей.

3. Глазные капли по п.1 и 2, отличающиеся тем, что лимонная кислота получена из промышленных продуктов.

4. Глазные капли по п.1 и 2, отличающиеся тем, что лимонную кислоту экстрагируют из натуральных фруктов, таких как лимоны и ананасы, методами, такими как фильтрация, осаждение, разбавление и т.д.

5. Глазные капли по п.1 и 2, дополнительно содержащие, при необходимости, дополнительные офтальмологически приемлемые ингредиенты, которые не ухудшают, например, путем нейтрализации или хелатирования, физические и химические свойства лимонной кислоты, для придания глазным каплям большей функциональности.

По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Глазные капли, содержащие лимонную кислоту в качестве единственного активного ингредиента, применяемые для лечения или уменьшения интенсивности или профилактики катаракты, пресбиопии, глаукомы, астигматизма и синдрома сухого глаза, или применяемые для общего ухода за глазами.

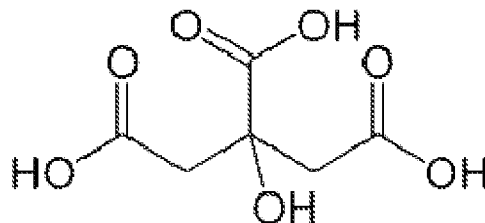
2. Глазные капли по п.1, отличающиеся тем, что лимонная кислота находится в водном растворе с массовой концентрацией, составляющей около 0,9%, которая может изменяться либо до более высокого уровня, либо до более низкого уровня, в диапазоне от около 0,2% до около 1,8% по массе, в зависимости от клинических потребностей.

3. Глазные капли по п.1 и 2, отличающиеся тем, что лимонная кислота получена из промышленных продуктов.

4. Глазные капли по п.1 и 2, отличающиеся тем, что лимонную кислоту экстрагируют из натуральных фруктов, таких как лимоны и ананасы, методами, такими как фильтрация, осаждение, упаривание, кристаллизация и разбавление.

5. Глазные капли по п.1 и 2, дополнительно содержащие, при необходимости, дополнительные офтальмологически приемлемые ингредиенты, которые не ухудшают, например, путем нейтрализации или хелатирования, физические и химические свойства лимонной кислоты, для придания глазным каплям большей функциональности.

Химическая формула лимонной
кислоты: $C_6H_8O_7$



ФИГ. 1