

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191683** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.09.01

(22) Дата подачи заявки
2019.12.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/192* (2006.01)
A61P 27/10 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(54) **СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ 4-ФЕНИЛБУТИРАТ, ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕСБИОПИИ**

(31) **2018-236724**

(32) **2018.12.18**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2019/049354**

(87) **WO 2020/129965 2020.06.25**

(71) Заявитель:

**САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:

**Като Масатомо, Ода Томоко, Нодзаки
Кенсукэ (JP)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к средству для лечения или профилактики глазных заболеваний, таких как пресбиопия, содержащему, в качестве активного ингредиента, 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли.

202191683
A1

202191683

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568067EA/55

СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ 4-ФЕНИЛБУТИРАТ, ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕСБИОПИИ

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к средству для лечения или профилактики пресбиопии, содержащему 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир, или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Уровень техники

[0002]

Пресбиопия представляет собой одно из явлений старения глаз, которое возникает примерно в 40 лет и обычно называется возрастным изменением зрения. В соответствии с непатентным документом 1, пресбиопия определяется как патологическое состояние, при котором амплитуда аккомодации ухудшается с возрастом (возрастное снижение аккомодации). Для фокусировки на близком или удаленном объекте необходимо, чтобы свет, попадающий в глаз, соответствующим образом преломлялся при прохождении через хрусталик. Таким образом, глаз имеет функцию адаптации толщины хрусталика, такую как сокращение цилиарной мышцы, расположенной рядом с хрусталиком. Ткани глаза, участвующие в аккомодации, включают хрусталик, ресничную зонулу, капсулу хрусталика и цилиарную мышцу. Однако если функция цилиарной мышцы ухудшается в результате старения, или если ухудшается эластичность хрусталика (или вязкоупругость), то есть хрусталик уплотняется, становится трудно адаптировать толщину хрусталика, и фокусировка на объектах становится затруднительной. Это состояние называется пресбиопией.

[0003]

Для преодоления пресбиопии используют очки для чтения, однако недавно сообщалось об исследованиях и разработке средств терапии пресбиопии. Например, в патентном документе 1 описано, что производные липоевой кислоты, такие как холиновый эфир липоевой кислоты (другое название EV06, UNR844), используются для лечения пресбиопии. Глазные капли, содержащие холиновый эфир липоевой кислоты, находятся в США на стадии клинической разработки. Также в настоящее время ведутся клинические разработки глазных капель для лечения пресбиопии, содержащих AGN-199201 и AGN-190584, глазных капель, содержащих PRX-100, и глазных капель, содержащих PresbiDrops (CSF-1). Однако состояние пациентов с пресбиопией различно и, до сих пор, крайне желательно увеличение количества типов средств терапии глазных заболеваний для того, чтобы была возможность соответствующего выбора терапевтического средства.

[0004]

4-Фенилмасляная кислота метаболизируется в организме до фенилуксусной

кислоты, а затем вместе с глутамином выводится с мочой. Этот цикл известен как альтернативный путь экскреции аммиака. Натриевая соль 4-фенилмасляной кислоты используется в качестве лечебного средства при нарушении цикла образования мочевины (непатентный документ 2). Однако в литературе отсутствуют сообщения о связи между 4-фенилмасляной кислотой и лечением пресбиопии.

Документ предшествующего уровня техники

Патентный документ

[0005]

Патентный документ 1: WO 2010/147957

Непатентный документ

[0006]

Непатентный документ 1: "Atarashii ganka" [A New Ophthalmology], Vol. 28, No. 7, 985-988, 2011

Непатентный документ 2: Буфенил (зарегистрированная торговая марка), таблетки 500 мг, Буфенил (зарегистрированная торговая марка), гранулы 94%, инструкция по применению

[0007]

Описания документов предшествующего уровня техники, указанного в настоящем документе, включены в настоящее описание посредством ссылки полностью.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача

[0008]

Целью настоящей заявки является обеспечение нового средства для лечения или профилактики пресбиопии, что является очень интересной задачей.

Решение задачи

[0009]

В результате интенсивных исследований, направленных на решение вышеуказанной задачи, авторы настоящего изобретения обнаружили, что 4-фенилбутират неожиданно улучшает эластичность хрусталика, достигая, таким образом, осуществление настоящего изобретения. В частности, настоящее описание обеспечивает следующие аспекты изобретения.

[0010]

[1] Средство лечения или профилактики пресбиопии, содержащее, в качестве активного ингредиента, 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0011]

[2] Средство лечения или профилактики заболевания глаз, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, содержащее, в качестве активного ингредиента, 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0012]

[3] Средство в соответствии с пунктом [2], отличающееся тем, что глазное заболевание сопровождается снижением аккомодационной функции глаза.

[0013]

[4] Средство лечения или профилактики глазного заболевания, сопровождающегося снижением аккомодационной функции глаза, содержащее, в качестве активного ингредиента, 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0014]

[5] Средство в соответствии с любым из пунктов [2] - [4], отличающееся тем, что заболевание глаз представляет собой пресбиопию.

[0015]

[6] Средство в соответствии с любым из пунктов [1] - [5], отличающееся тем, что средство предназначено для введения в глаз.

[0016]

[7] Средство в соответствии с любым из пунктов [1] - [6], отличающееся тем, что средство представляет собой глазные капли или глазную мазь.

[0017]

[8] Средство в соответствии с любым из пунктов [1] - [7], отличающееся тем, что количество 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащейся в средстве, составляет от 0,00001 до 10% (масса/об.).

[0018]

[9] Средство в соответствии с любым из пунктов [1] - [8], содержащее 4-фенилмасляную кислоту или ее натриевую соль.

[0019]

[10] Средство в соответствии с любым из пунктов [1] - [9], дополнительно содержащий воду и добавку, выбранную из этилпирувата, натрия дигидрофосфата моногидрата, динатрия гидрофосфата, гидроксипропилметилцеллюлозы, NaCl и их смеси.

[0020]

[11] Применение 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира, или их фармацевтически приемлемых солей, в производстве средства для лечения или профилактики пресбиопии, глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, или глазного заболевания, сопровождающегося ослаблением аккомодационной функции глаза.

[0021]

[12] 4-Фенилмасляная кислота или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли, для применения в лечении или профилактике пресбиопии, глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, или глазного заболевания, сопровождающегося ослаблением аккомодационной функции глаза.

[0022]

[13] Способ лечения или профилактики пресбиопии, глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, или глазного заболевания, сопровождающегося ослаблением аккомодационной функции глаза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, эффективного количества 4-фенилмасляной кислоты или его сложного эфира, или их фармацевтически приемлемых солей.

[0023]

Два или больше элемента, описанных в приведенных выше пунктах [1] - [13], могут быть необязательно выбраны и объединены.

[0024]

Настоящее описание также обеспечивает следующие аспекты изобретения.

[0025]

[14] Средство для лечения или профилактики пресбиопии, содержащее, в качестве активного ингредиента, фенилуксусную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0026]

[15] Средство для лечения или профилактики глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, содержащее, в качестве активного ингредиента, фенилуксусную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0027]

[16] Средство в соответствии с п.[15], отличающееся тем, что заболевание глаз сопровождается снижением аккомодационной функции глаза.

[0028]

[17] Средство для лечения или профилактики глазного заболевания, сопровождающегося снижением аккомодационной функции глаза, содержащее, в качестве активного ингредиента, фенилуксусную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0029]

[18] Средство в соответствии с любым из пунктов [15] - [17], отличающееся тем, что глазное заболевание представляет собой пресбиопию.

[0030]

[19] Средство в соответствии с любым из пунктов [14] - [18], отличающееся тем, что средство предназначено для введения в глаз.

[0031]

[20] Средство в соответствии с любым из пунктов [14] - [19], отличающееся тем, что средство представляет собой глазные капли или глазную мазь.

[0032]

[21] Средство в соответствии с любым из пунктов [14] - [20], отличающееся тем, что количество фенилуксусной кислоты или ее сложного эфира, или их фармацевтически

приемлемых солей, содержащееся в средстве, составляет от 0,00001 до 10% (масса/об.).

[0033]

[22] Средство в соответствии с любым из пунктов [14] - [21], содержащее фенилуксусную кислоту.

[0034]

[23] Средство в соответствии с любым из пунктов [14] - [22], дополнительно содержащее воду и добавку, выбранную из этилпирувата, натрия дигидрофосфата моногидрата, динатрия гидрофосфата, гидроксипропилметилцеллюлозы, NaCl и их смеси.

[0035]

[24] Применение фенилуксусной кислоты или ее сложного эфира, или ее фармацевтически приемлемой соли в производстве средства для лечения или профилактики пресбиопии, глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, или глазного заболевания, сопровождающегося ослаблением аккомодационной функции глаза.

[0036]

[25] Фенилуксусная кислота или ее сложный эфир, или ее фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении или профилактике пресбиопии, глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, или глазного заболевания, сопровождающегося ослаблением аккомодационной функции глаза.

[0037]

[26] Способ лечения или профилактики пресбиопии, глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, или глазного заболевания, сопровождающегося ослаблением аккомодационной функции глаза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, эффективного количества Фенилуксусной кислоты или ее сложного эфира, или ее фармацевтически приемлемой соли.

[0038]

Два или больше элемента, описанных в приведенных выше пунктах [12] - [26], могут быть необязательно выбраны и объединены.

Положительные эффекты изобретения

[0039]

Терапевтическое или профилактическое средство по настоящему изобретению может улучшить эластичность хрусталика, что важно для адаптации толщины хрусталика, и таким образом является эффективным в лечении или профилактике глазных заболеваний, таких как пресбиопия и т.д.

Описание вариантов осуществления

[0040]

Варианты осуществления настоящего изобретения подробно описаны ниже.

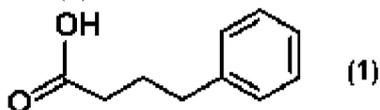
[0041]

В настоящем изобретении предлагается средство для лечения или профилактики

пресбиопии, содержащее, в качестве активного ингредиента, 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир, или ее фармацевтически приемлемую соль (в дальнейшем иногда называемую “средство по настоящему изобретению”). Средство по настоящему изобретению можно применять для улучшения эластичности хрусталика. Кроме того, средство по настоящему изобретению можно использовать для улучшения аккомодации глаз.

[0042]

4-Фенилмасляная кислота представляет собой соединение, представленное формулой (1):



(Регистрационный номер CAS: 1821-12-1), иногда сокращенно 4РВА.

[0043]

Примеры сложных эфиров 4-фенилмасляной кислоты, которые могут содержаться в средстве по настоящему изобретению, включают сложные эфиры, которые образуются дегидратационной конденсацией карбоксильной группы 4-фенилмасляной кислоты с одноатомным спиртом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода (предпочтительно 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода). Конкретные примеры сложных эфиров включают метиловые эфиры, этиловые эфиры, *n*-пропиловые сложные эфиры, изопропиловые эфиры, *n*-бутиловые эфиры, изобутиловые эфиры, *втор*-бутиловые эфиры, *трет*-бутиловые эфиры, *n*-пентиловые эфиры и *n*-гексиловые эфиры. Предпочтительные примеры сложных эфиров включают сложные метиловые эфиры, сложные этиловые эфиры, сложные *n*-пропиловые эфиры и сложные изопропиловые эфиры.

[0044]

Соли 4-фенилмасляной кислоты и соли сложных эфиров 4-фенилмасляной кислоты, которые могут входить в состав средства по настоящему изобретению, конкретно не ограничиваются, если они являются фармацевтически приемлемыми солями. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают неорганические соли, такие как гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, нитраты, сульфаты, фосфаты и т.д.; соли органических кислот, такие как ацетаты, трифторацетаты, бензоаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, малеаты, фумараты, тартраты, цитраты, метансульфонаты, этансульфонаты, трифторметансульфонаты, бензолсульфонаты, *n*-толуолсульфонаты, глутаматы и т.д.; соли металлов, такие как натриевые соли, калиевые соли, кальциевые соли, магниевые соли и т.д.; неорганические соли, такие как аммониевые соли и т.д.; и соли органических аминов, такие как триэтиламинные соли, гуанидиновые соли и т.д. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают предпочтительно натриевые соли и калиевые соли.

[0045]

В средстве по настоящему изобретению 4-фенилмасляная кислота или ее сложные эфиры, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть в форме гидратов или сольватов.

[0046]

Количество 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащейся в средстве по настоящему изобретению, конкретно не ограничивается и может быть выбрано из широкого диапазона в зависимости от лекарственных форм и т.д.

[0047]

Например, количество 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащейся в средстве по настоящему изобретению, составляет от 0,00001 до 10% (масса/об.), предпочтительно от 0,0001 до 5% (масса/об.), более предпочтительно от 0,001 до 3% (масса/об.), еще более предпочтительно от 0,01 до 2% (масса/об.), особенно предпочтительно от 0,15 до 1,5% (масса/об.). Пример нижнего предела количества составляет 0,00001% (масса/об.), предпочтительный пример составляет 0,0001% (масса/об.), более предпочтительный пример составляет 0,001% (масса/об.), еще более предпочтительный пример составляет 0,01% (масса/об.), особенно предпочтительный пример составляет 0,1% (масса/об.), другой особенно предпочтительный пример составляет 0,15% (масса/об.). Пример верхнего предела количества составляет 10% (масса/об.), предпочтительный пример составляет 5% (масса/об.), более предпочтительный пример составляет 3% (масса/об.), еще более предпочтительный пример составляет 2% (масса/об.), особенно предпочтительный пример составляет 1,5% (масса/об.). Предпочтительный диапазон количества может быть обозначен сочетанием приведенных выше примеров нижнего и верхнего пределов.

[0048]

Кроме того, например, количество 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащейся в средстве по настоящему изобретению, составляет от 0,00001 до 10% (масса/масса), предпочтительно от 0,0001 до 5% (масса/масса), более предпочтительно от 0,001 до 3% (масса/масса), еще более предпочтительно от 0,01 до 2% (масса/масса), особенно предпочтительно от 0,15 до 1,5% (масса/масса). Пример нижнего предела количества составляет 0,00001% (масса/масса), предпочтительный пример составляет 0,0001% (масса/масса), более предпочтительный пример составляет 0,001% (масса/масса), еще более предпочтительный пример составляет 0,01% (масса/масса), особенно предпочтительный пример составляет 0,1% (масса/масса), и еще более предпочтительный пример составляет 0,15% (масса/масса). Пример верхнего предела количества составляет 10% (масса/масса), предпочтительный пример составляет 5% (масса/масса), более предпочтительный пример составляет 3% (масса/масса), особенно предпочтительный пример составляет 2% (масса/масса), и особенно предпочтительный пример составляет 1,5% (масса/масса). Предпочтительный диапазон количества может быть определен сочетанием приведенных

выше примеров нижнего и верхнего пределов.

[0049]

В одном варианте осуществления, количество 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащейся в средстве по настоящему изобретению, может составлять от 0,1 до 10% (масса/масса) (например, от 0,2 до 5% (масса/масса), от 0,3 до 5% (масса/масса), от 0,5 до 4% (масса/масса), от 0,8 до 3% (масса/масса)).

[0050]

В настоящем описании “% (масса/об.)” означает массу (г) активного ингредиента (4-фенилмасляной кислоты или ее сложного(ых) эфира(ов), или ее(их) фармацевтически приемлемой(ых) соли(ей)) или добавки (поверхностно-активного вещества, и т.д.) в 100 мл средства. Например, “0,01% (масса/об.) 4-фенилмасляной кислоты” означает, что количество 4-фенилмасляной кислоты, содержащееся в 100 мл средства, составляет 0,01 г.

[0051]

В настоящем описании “% (масса/масса)” означает массу (г) активного ингредиента (4-фенилмасляной кислоты или ее сложного(ых) эфира(ов), или ее(их) фармацевтически приемлемой(ых) соли(ей)) или добавки (поверхностно-активного вещества и т.д.) в 100 г средства. Например, “0,01% (масса масса) 4-фенилмасляной кислоты” означает, что количество 4-фенилмасляной кислоты, содержащееся в 100 г средства, составляет 0,01 г.

[0052]

В случае, когда 4-фенилмасляная кислота или сложный эфир 4-фенилмасляной кислоты находятся в форме соли или в форме гидрата или сольвата (включая форму гидрата или сольвата соли), количество 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира или их фармацевтически приемлемых солей, содержащаяся в средстве, может означать массу соли, гидрата или сольвата (включая гидрат или сольват соли), добавленных в средство, или может означать массу, превращенную в свободную форму 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира, предпочтительно может означать массу, превращенную в свободную форму 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира.

[0053]

Известно, что 4-фенилмасляная кислота быстро метаболизируется до фенилуксусной кислоты путем β -окисления *in vivo*. В средстве по настоящему изобретению, может быть использована фенилуксусная кислота или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли, вместо 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира, или их фармацевтически приемлемых солей. Примеры сложных эфиров фенилуксусной кислоты включают перечисленные выше сложные эфиры для сложных эфиров 4-фенилмасляной кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых солей фенилуксусной кислоты и солей сложных эфиров фенилуксусной кислоты включают соли, перечисленные выше для фармацевтически приемлемых солей 4-фенилмасляной кислоты и солей сложных эфиров 4-фенилмасляной кислоты. Фенилуксусная кислота или

ее сложные эфиры, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть в форме гидратов или сольватов. Количество фенилуксусной кислоты или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащееся в средстве по настоящему изобретению, конкретно не ограничено и может быть выбрано из широкого диапазона в зависимости от формы введения и тому подобного, и предпочтительное количество соответствует предпочтительному количеству 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира, или их фармацевтически приемлемых солей, как указано выше.

[0054]

В настоящем описании термин “пресбиопия” означает симптом/заболевание, которое определяется как пресбиопия на основании общих критериев, используемых врачом или специалистом.

Например, диагностические критерии пресбиопии включают:

Снижение зрения вблизи отмечается как субъективный симптом в тесте бинокулярного зрения, причем острота бинокулярного зрения в повседневной жизни, которая соответствует остроте бинокулярного зрения вдаль, измеряемой в тех же условиях, что и в повседневной жизни, составляет меньше, чем 0,4 на расстоянии 40 см (клиническая пресбиопия); и/или

С субъективными симптомами или без них, при односторонней максимальной коррекцией, когда скорректированная острота зрения одного глаза равна или больше 1,0 (острота зрения, выраженная в десятичных единицах), амплитуда аккомодации составляет меньше, чем 2,5 диоптрий (медицинская пресбиопия).

Однако, если аккомодометр и т.д. недоступен, можно использовать простой критерий, при котором острота зрения на расстоянии 40 см ниже 0,4.

[0055]

В настоящем описании термин “заболевание глаз, сопровождающееся снижением эластичности хрусталика” относится к заболеванию глаз, которое, как считается в области офтальмологии, сопровождается снижением эластичности хрусталика, включая, например, пресбиопию (например, пресбиопию вследствие старения), и затвердеванием хрусталика, вызванным лекарственными препаратами и тому подобное.

[0056]

В настоящем изобретении термин “функция аккомодации глаза” относится к функции глаза, которая представляет собой произвольную фокусировку на удаленных и/или близких объектах. Термин “заболевание глаз, сопровождающееся снижением аккомодационной функции глаза” относится к заболеванию глаз, которое, как считается в офтальмологии, сопровождается снижением аккомодационной функции глаза, включая, например, пресбиопию (например, пресбиопия вследствие старения), и затвердеванием хрусталика, вызванным лекарственными препаратами и т.д., и снижением аккомодационной функции, вызванным длительным наблюдением объектов вблизи.

[0057]

Эффективность средства по настоящему изобретению можно оценить, например,

как увеличение “амплитуды аккомодации глаза”.

Амплитуда аккомодации глаза может быть определена как диоптрия (D), которая может быть определена следующим выражением 1:

Диоптрия (D) = 1/Расстояние до ближайшей точки (м) (выражение 1).

[0058]

В общем случае аккомодационная амплитуда глаза превышает 10 диоптрий в возрасте 10 лет, затем постепенно снижается до около 3 диоптрий примерно в 45 лет и почти утрачивается примерно в 60 лет. Когда амплитуда аккомодации уменьшается до около 3 диоптрий, в повседневной жизни становится трудно сфокусироваться на близких предметах (около 30 см), и появляются субъективные симптомы пресбиопии.

[0059]

Эффективность средства по настоящему изобретению может быть определена, например, как улучшение “остроты зрения”. Острота зрения может быть измерена как острота зрения вблизи (нескорректированная острота зрения, скорректированная острота зрения на ближнем расстоянии, скорректированная острота зрения) и может быть измерена с использованием остроты зрения, выраженной в десятичных единицах, дробной остроты зрения или в единицах logMAR.

[0060]

В общем случае, когда острота зрения вблизи, которая определяется как измеряемая на расстоянии около 40 см, снижается до уровня ниже 0,4, это вызывает затруднения в рассматривании объектов вблизи и появляются субъективные симптомы пресбиопии. Средство по настоящему изобретению можно использовать для улучшения остроты зрения вблизи (например, скорректированная острота зрения на ближнем расстоянии).

[0061]

Средство по изобретению может начать демонстрировать эффект в течение одного года, предпочтительно в течение шести месяцев, более предпочтительно в течение одного месяца, более предпочтительно в течение одной недели и наиболее предпочтительно в течение одних суток после введения. Кроме того, если эффект проявляется, эффект может проявляться непрерывно вплоть до одних суток, предпочтительно до одной недели, более предпочтительно до одного месяца, более предпочтительно до шести месяцев, особенно предпочтительно до одного года и наиболее предпочтительно до трех лет.

[0062]

Средство по настоящему изобретению можно вводить, например, для увеличения аккомодационной амплитуды глаза, по меньшей мере, примерно на 0,5 диоптрии (предпочтительно, по меньшей мере, примерно на 1 диоптрию, более предпочтительно, по меньшей мере, примерно на 1,5 диоптрии, более предпочтительно, по меньшей мере, примерно на 2 диоптрии, даже более предпочтительно, по меньшей мере, примерно на 3 диоптрии и еще более предпочтительно, по меньшей мере, примерно на 4 диоптрии, особенно предпочтительно, по меньшей мере, примерно на 5 диоптрий, и еще более

предпочтительно, по меньшей мере, примерно на 10 диоптрий).

[0063]

Средство по настоящему изобретению можно вводить, например, для усиления скорректированной остроты зрения на ближнем расстоянии (DCNVA), по меньшей мере, примерно на 0,5 logMAR (предпочтительно примерно, по меньшей мере, на 1,0 logMAR, более предпочтительно примерно, по меньшей мере, на 1,5 logMAR, даже более предпочтительно примерно на 2,0 logMAR, еще более предпочтительно примерно на 3,0 logMAR, особенно предпочтительно примерно на 4,0 logMAR, особенно предпочтительно примерно на 5,0 logMAR и даже более предпочтительно примерно на 6,0 logMAR).

Термин “скорректированная острота зрения на ближнем расстоянии” обычно относится к остроте зрения вблизи, измеренной с учетом остроты зрения вдаль, скорректированной до $\leq 0,0$ logMAR (острота зрения, выраженная в десятичных единицах, составляющая 1,0 или больше).

[0064]

Средство по настоящему изобретению можно вводить, например, для восстановления аккомодационной амплитуды глаза до, по меньшей мере, примерно 0,5 диоптрии (предпочтительно, по меньшей мере, примерно 1 диоптрии, более предпочтительно, по меньшей мере, примерно 1,5 диоптрий, более предпочтительно, по меньшей мере, примерно до 2 диоптрий, более предпочтительно, по меньшей мере, примерно 3 диоптрий, особенно предпочтительно, по меньшей мере, примерно 4 диоптрий, особенно предпочтительно, по меньшей мере, примерно 5 диоптрий и еще более предпочтительно, по меньшей мере, примерно 10 диоптрий).

[0065]

Средство по настоящему изобретению можно вводить, например, для восстановления скорректированной остроты зрения на ближнем расстоянии (DCNVA), по меньшей мере, примерно до 0,5 logMAR (предпочтительно, по меньшей мере, примерно 1,0 logMAR, более предпочтительно, по меньшей мере, примерно 1,5 logMAR, даже более предпочтительно примерно 2,0 logMAR, даже более предпочтительно примерно 3,0 logMAR, особенно предпочтительно примерно 4,0 logMAR, особенно предпочтительно примерно 5,0 logMAR и даже более предпочтительно примерно 6,0 logMAR).

[0066]

В настоящем описании, лечение или профилактика пресбиопии включает повышение эластичности хрусталика, улучшение способности регулировать толщину хрусталика и/или улучшение аккомодационной функции глаза.

[0067]

Хотя субъективные симптомы пресбиопии обычно появляются примерно к 45 годам, как упоминалось выше, возрастное снижение аккомодации глаз прогрессирует с подросткового возраста. Средство по настоящему изобретению можно использовать после появления субъективных симптомов пресбиопии и можно использовать для предотвращения и/или задержки прогрессирования пресбиопии до появления

субъективных симптомов пресбиопии.

[0068]

Объектами введения средства по настоящему изобретению являются млекопитающие, включая домашний скот, такой как крупный рогатый скот и свиньи; кролики, обезьяны, собаки, кошки и человек, предпочтительно человек.

[0069]

В настоящем описании, “лечение (терапия)” и “профилактика (предотвращение)” могут включать, помимо лечения и профилактики заболевания, облегчение симптомов заболевания, замедление прогрессирования заболевания, подавление симптомов заболевания и стимулирование ослабления симптомов заболевания.

[0070]

Средство по настоящему изобретению можно вводить перорально или парентерально (например, через глаз, назально, трансдермально, через слизистую оболочку, путем инъекции и т.д.). Средство по настоящему изобретению может быть получено способом, принятым в данной области, путем смешивания активного ингредиента, например, с одной или несколькими фармацевтически приемлемыми добавками, например, в форме пероральных препаратов, таких как таблетки, капсулы, гранулы, порошки, пастилки, сиропы, эмульсии, суспензии и тому подобное или парентеральные препараты, такие как глазные капли, глазные мази, инъекции, суппозитории, препараты для носа и тому подобное. Предпочтительные композиции средства по настоящему изобретению включают глазные капли и глазные мази.

[0071]

Фармацевтически приемлемые добавки, которые могут быть включены в средство по настоящему изобретению, конкретно не ограничиваются и могут быть выбраны, при необходимости, в зависимости от способа введения, композиции и т.д. Примеры таких фармацевтически приемлемых добавок включают, например, поверхностно-активные вещества, буферы, вещества, регулирующие тоничность, стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты, загустители, солюбилизующие вещества, суспендирующие вещества, основания, растворители, регуляторы pH, вспомогательные вещества, дезинтегрирующие вещества, связующие, флюидизирующие вещества, смазки, консерванты, антиоксиданты, красители, подсластители и тому подобное.

[0072]

Когда средство по настоящему изобретению представляет собой глазные капли, примеры добавок, которые можно использовать, включают поверхностно-активные вещества, буферы, вещества, регулирующие тоничность, стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты, загустители, растворители, регуляторы pH и тому подобное.

[0073]

Примеры поверхностно-активных веществ включают катионные поверхностно-активные вещества, анионные поверхностно-активные вещества, неионогенные поверхностно-активные вещества и тому подобное.

[0074]

В случае, когда поверхностно-активное вещество добавляется к средству по настоящему изобретению, количество поверхностно-активного вещества, содержащегося в средстве, может быть соответствующим образом отрегулировано в зависимости от типа поверхностно-активного вещества и т.д., и предпочтительно составляет, например, от 0,01 до 1% (масса/об.).

[0075]

Примеры буферов включают фосфорную кислоту или ее соли, которые могут быть ее гидратами или сольватами.

[0076]

Примеры фосфорной кислоты или ее солей включают фосфорную кислоту, тринатрийфосфат, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат натрия (динатрия гидрофосфат) и т.д., которые могут быть их гидратами.

[0077]

В случае, когда буфер добавляется к средству по настоящему изобретению, количество буфера, содержащегося в средстве, может быть соответствующим образом отрегулировано в зависимости от типа буфера и т.д., однако количество, например, от 0,001 до 10% (масса/об.) является предпочтительным, и от 0,01 до 5% (масса/об.) является более предпочтительным. Два или больше типов буферов могут использоваться совместно.

[0078]

Примеры веществ, регулирующих тоничность, включают ионные вещества, регулирующие тоничность, и неионные вещества, регулирующие тоничность. Примеры ионных веществ, регулирующих тоничность, включают хлорид натрия и тому подобное.

[0079]

В случае, когда вещество, регулирующее тоничность, добавляется к средству по настоящему изобретению, количество вещества, регулирующего тоничность, содержащегося в средстве, может быть соответствующим образом отрегулировано в зависимости от типа вещества, регулирующего тоничность, или подобного, однако, например, предпочтительно составляет от 0,001 до 10% (масса/об.) и более предпочтительно от 0,01 до 5% (масса/об.).

[0080]

Примеры загустителей включают гидроксипропилметилцеллюлозу и тому подобное.

[0081]

В случае, когда к средству по настоящему изобретению добавляется загуститель, количество загустителя может быть соответствующим образом отрегулировано в соответствии с типом загустителя или подобного, но, например, предпочтительно составляет от 0,001 до 5% (масса/об.) и более предпочтительно от 0,01% до 3% (масса/об.).

[0082]

В случае, когда средство по настоящему изобретению представляет собой водную композицию (например, глазные капли), рН предпочтительно составляет от 4 до 8 и более предпочтительно от 5 до 7.

[0083]

Примеры растворителей включают воду, физиологический раствор и тому подобное.

[0084]

Примеры средства по настоящему изобретению, которое представляет собой водный препарат (например, глазные капли), включают водные препараты, содержащие 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли, воду и добавку, выбранную из этилпирувата, натрия дигидрофосфата моногидрата ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$), динатрия гидрофосфата (Na_2HPO_4), гидроксипропилметилцеллюлозы, NaCl и их смеси. Здесь “их смесь” означает любое сочетание перечисленных конкретных добавок.

[0085]

Используемый в настоящем документе термин “эффективное количество” соответствует количеству активного ингредиента, которое необходимо для обеспечения благоприятного эффекта в отношении симптомов заболевания у пациента.

[0086]

Дозировка и введение средства по настоящему изобретению конкретно не ограничиваются при условии, что дозировка и введение достаточны для достижения желаемого лечебного эффекта, и могут быть надлежащим образом выбраны в соответствии с симптомами заболевания, возрастом и массой пациента, лекарственной формой средства и так далее.

Например, в случае глазных капель, однократная доза, составляющая от 1 до 5 капель (предпочтительно от 1 до 3 капель, более предпочтительно от 1 до 2 капель, особенно предпочтительно 1 капля) может закапываться от 1 до 4 раз в сутки (предпочтительно от 1 до 3 раза в сутки, более предпочтительно 1-2 раза в сутки, особенно предпочтительно один раз в сутки), каждые сутки или с интервалом от одних суток до одной недели. “Одна капля” обычно составляет от около 0,01 до около 0,1 мл, предпочтительно от около 0,015 до около 0,07 мл, более предпочтительно от около 0,02 до около 0,05 мл и особенно предпочтительно около 0,03 мл.

[0087]

Продолжительность введения средства по настоящему изобретению может быть определена врачом или специалистом.

В одном варианте осуществления, средство по настоящему изобретению может представлять собой средство для введения в глаз, такое как глазные капли и глазная мазь, и может применяться непрерывно в течение, по меньшей мере, 2 суток, по меньшей мере, 3 суток, по меньшей мере, 7 суток, по меньшей мере, 10 суток, по меньшей мере, 14 суток.

В одном варианте осуществления, средство по настоящему изобретению можно вводить, по меньшей мере, один раз (например, по меньшей мере, два раза, по меньшей мере три раза) в сутки.

[0088]

В одном варианте осуществления, средство по настоящему изобретению, при введении в глаз, может оказывать меньшее раздражающее действие на глаз, при этом оказывая эффект в отношении пресбиопии, глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, или глазного заболевания, сопровождающегося ослаблением аккомодационной функции глаза.

Примеры

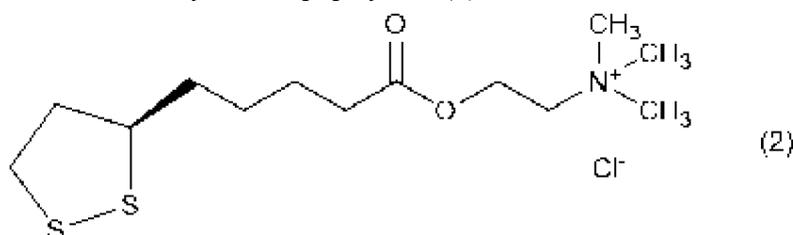
[0089]

Результаты фармакологических тестов показаны ниже для лучшего понимания настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

[0090]

[Фармакологический тест 1]

Исследовали эффект холинового эфира липоевой кислоты (EV06) в отношении эластичности хрусталика. Тесты проводились со ссылкой на методы, описанные в InvestOphthalmol Vis Sci, 57, 2851-2863, 2016. EV06 представляет собой соединение, представленное следующей формулой (2):



[0091]

(Получение исследуемого образца)

1) Получение несущей среды

Получали несущую среду, содержащую 0,1% (масса/об.) этилпирувата, 0,269% (масс/об) натрия дигидрофосфата моногидрата (NaH₂PO₄H₂O), 0,433% (масса/об.) динатрия гидрофосфата (Na₂HPO₄), 0,2% (масс/об.) гидроксипропилметилцеллюлозы и 0,5% (масс/об.) NaCl.

[0092]

2) Получение образца EV06

EV06 обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды с получением 5% (масс/об.) суспензии. Полученную 5% (масс/об.) суспензию разбавляли несущей средой с получением 1,5% (масс/об.) раствора. Далее, полученный 1,5% (масса/об.) раствор разбавляли несущей средой с получением 0,5% (масс/об.) раствора. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение

одних суток.

[0093]

(Метод исследования)

1) Каждый исследуемый образец (2,5 мкл/глаз) вводили по каплям в правый глаз 8-месячных мышей линии C57BL/6J с помощью Pipetman 3 раза в сутки (около 9:00, 13:00 и 17:00) в течение 15-17 суток.

2) После последнего введения по каплям, мышей умерщвляли ингаляцией диоксида углерода и затем извлекали глазные яблоки и промывали сбалансированным солевым раствором Хэнка (HBSS).

3) Склеру возле зрительного нерва рассекали бритвой, через разрез удалили хрусталик, а удаленный хрусталик погружали в HBSS.

4) Хрусталик помещали на предметное стекло и, для получения изображения хрусталика (изображение а), использовали универсальный флуоресцентный микроскоп BZ-9000 (Keyence).

5) Далее, одно покровное стекло (Corning (зарегистрированная торговая марка) 22 × 22 мм Square) помещали на хрусталик и изображение, на котором толщина хрусталика изменилась вследствие влияния массы (изображение б), получали аналогичным образом.

6) Изменение диаметра хрусталика определяли из уравнения 1, в котором диаметр хрусталика, в соответствии с изображением а, вычитали из диаметра хрусталика в соответствии с изображением б, как описано ниже. Затем из уравнения 2, описанного ниже, определяли повышение эластичности хрусталика каждой группы с образцом по сравнению с контрольной группой с несущей средой.

Среднее значение для контрольной группы с несущей средой было основано на 6 глазах, а среднее значение для каждой группы с образцом EV06 было основано на 12 глазах.

[0094]

(Уравнение 1)

Изменение диаметра хрусталика=Диаметр линзы на изображении б каждого исследуемого образца - диаметр хрусталика на изображении а каждого исследуемого образца.

[0095]

(Уравнение 2)

Повышение эластичности хрусталика каждой группы с образцом=Среднее изменение диаметра хрусталика в каждой группе с образцом EV06 - Среднее изменение диаметра хрусталика в контрольной группе с несущей средой.

[0096]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 1.

[Таблица 1]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
--	---

образец 0,5% EV06	28,8
образец 1,5% EV06	47,3
образец 5% EV06	48,7

[0097]

Как показано в таблице 1, все группы с 0,5%, 1,5% и 5% EV06 показали увеличенный диаметр хрусталика по сравнению с контрольной группой с несущей средой, что подтверждает, что EV06 обладает эффектом улучшения эластичности.

[0098]

[Фармакологический тест 2]

Исследовали эффект 4-фенилбутирата натрия в отношении эластичности хрусталика.

[0099]

(Получение исследуемого образца)

1) Получение несущей среды

Получали несущую среду, содержащую 0,1% (масса/об.) этилпирувата, 0,269% (масса/об.) натрия дигидрофосфата моногидрата ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$), 0,433% (масса/об.) динатрия гидрофосфата (Na_2HPO_4), 0,2% (масса/об.) гидроксипропилметилцеллюлозы, 0,5% (масса/об.) NaCl.

[0100]

2) Получение образца 4-фенилбутирата натрия

4-Фенилбутират натрия обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды, с получением 1,5% (масса/об.) раствор. Полученный 1,5% (масса/об.) раствор разбавляли несущей средой с получением 0,5% (масса/об.) раствора. Потом полученный 0,5% (масса/об.) раствор разбавляли несущей средой с получением 0,15% (масса/об.) раствора. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0101]

3) Получение EV06 образца

EV06 обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды с получением 1,5% (масса/об.) раствора. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0102]

(Метод исследования)

1) Каждый исследуемый образец (2,5 мкл/глаз) вводили по каплям в правый глаз 8-месячных мышей линии C57BL/6J с помощью пипетки Pipetman 3 раза в сутки (около 9:00, 13:00 и 17:00) в течение 12-15 суток.

2) После последнего введения по каплям, мышей умерщвляли ингаляцией диоксида углерода и затем извлекали глазные яблоки и промывали сбалансированным солевым раствором Хэнка (HBSS).

3) Склеру возле зрительного нерва рассекали бритвой, хрусталик удалили через разрез, и удаленный хрусталик погружали в HBSS.

4) Хрусталик помещали на предметное стекло и, для получения изображения хрусталика (изображение а), использовали многофункциональный флуоресцентный микроскоп BZ-9000 (Keyence).

5) Далее, одно покрывное стекло (Corning (зарегистрированная торговая марка) 22 × 22 мм Square) помещали на хрусталик и аналогичным образом получали изображение, на котором толщина хрусталика изменилась вследствие влияния массы (изображение б).

6) Изменение диаметра хрусталика определяли из уравнения 1, в котором диаметр хрусталика, в соответствии с изображением а, вычитали из диаметра хрусталика в соответствии с изображением б, как описано ниже. Затем из уравнения 2, описанного ниже, определяли повышение эластичности хрусталика каждой группы с образцом по сравнению с контрольной группой с несущей средой. Среднее значение для контрольной группы с несущей средой было основано на 4 глазах, среднее значение для каждой группы образцов 4-фенилбутирата натрия и среднее значение для группы образцов EV06 были основаны на 9-10 глазах.

[0103]

(Уравнение 1)

Изменение диаметра хрусталика = Диаметр хрусталика на изображении б каждого исследуемого образца - Диаметр хрусталика на изображении а каждого исследуемого образца

[0104]

(Уравнение 2)

Повышение эластичности хрусталика каждой группы с образцом = Среднее изменение диаметра хрусталика каждой группы исследуемого образца - Среднее изменение диаметра хрусталика в контрольной группе с несущей средой

[0105]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 2.

[Таблица 2]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
образец 0,15% 4-фенилбутирата натрия	38,1
образец 0,5% 4-фенилбутирата натрия	47,5
образец 1,5% 4-фенилбутирата натрия	51,4
образец 1,5% EV06	49,0

[0106]

Как показано в таблице 2, все группы с 0,15%, 0,5 и 1,5% 4-фенилбутиратом натрия показали действенный эффект повышения эластичности хрусталика. Эффект повышения эластичности хрусталика в группе с 1,5% образцом был сильнее, чем эффект от применения EV06 в аналогичной концентрации.

[0107]

[Фармакологический тест 3]

Исследовали эффект однократного введения по каплям 4-фенилбутирата натрия в течение 2 недель в отношении эластичности хрусталика.

[0108]

(Получение исследуемого образца)

1) Получение несущей среды

Получали несущую среду, содержащую 0,1% (масса/об.) этилпируват, 0,269% (масс/об) натрия дигидрофосфата моногидрат ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$), 0,433% (масса/об.) динатрия гидрофосфат (Na_2HPO_4), 0,2% (масс/об.) гидроксипропилметилцеллюлозу и 0,5% (масс/об.) NaCl.

[0109]

2) Получение образца 4-фенилбутирата натрия

4-Фенилбутират натрия растворяли с добавлением несущей среды с получением 3,0% (масс./об.) раствора. Полученный 3,0% (масса/об.) раствор разбавляли несущей средой с получением 1,0% (масс/об.) раствора. Далее, полученный 1,0% (масса/об.) раствор разбавляли несущей средой с получением 0,3% (масс/об.) раствора. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0110]

3) Получение образца EV06

EV06 обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды с получением 1,5% (масса/об.) раствора. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0111]

(Метод исследования)

1) Каждый исследуемый образец (2,5 мкл/глаз) вводили в правый глаз 8-месячных мышей линии C57BL/6J с помощью Pipetman один раз в сутки (QD; около 9:00) или 3 раза в сутки (TID; около 9:00, 13:00 и 17:00) в течение 14 суток.

2) После последнего введения по каплям, мышей умерщвляли ингаляцией диоксида углерода и затем извлекали глазные яблоки и промывали сбалансированным солевым раствором Хэнка (HBSS).

3) Склеру возле зрительного нерва рассекали бритвой, через разрез удалили хрусталик и удаленный хрусталик погружали в HBSS.

4) Хрусталик помещали на предметное стекло и, для получения изображения

хрусталика (изображение а), использовали многофункциональный флуоресцентный микроскоп BZ-9000 (Keyence).

5) Далее, одно покровное стекло (Corning (зарегистрированная торговая марка) 22 × 22 мм Square) помещали на хрусталик и аналогичным образом получали изображение, на котором толщина хрусталика изменилась вследствие влияния массы (изображение б).

6) Изменение диаметра хрусталика определяли из уравнения 1, в котором диаметр хрусталика, в соответствии с изображением а, вычитали из диаметра хрусталика в соответствии с изображением б, как описано ниже. Затем из уравнения 2, описанного ниже, определяли повышение эластичности хрусталика каждой группы с образцом по сравнению с контрольной группой с несущей средой. Среднее значение для контрольной группы с несущей средой было основано на 5 глазах. Среднее значение для каждой группы образцов 4-фенилбутирата натрия и среднее значение для каждой группы образцов EV06 были основаны на 9-10 глазах.

[0112]

(Уравнение 1)

Изменение диаметра хрусталика=Диаметр хрусталика на изображении б каждого исследуемого образца - Диаметр хрусталика на изображении а каждого исследуемого образца

[0113]

(Уравнение 2)

Повышение эластичности хрусталика каждой группы с образцом=Среднее изменение диаметра хрусталика каждой группы исследуемого образца - Среднее изменение диаметра хрусталика в контрольной группе с несущей средой

[0114]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 3.

[Таблица 3]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
образец 0,3% 4-фенилбутирата натрия (один раз в сутки)	25,6
образец 1,0% 4-фенилбутирата натрия (один раз в сутки)	30,6
образец 3,0% 4-фенилбутирата натрия (один раз в сутки)	48,1
образец 1,5% EV06 (один раз в сутки)	21,6
образец 1,5% EV06 (три раза в сутки)	47,9

[0115]

Как показано в таблице 3, образец 0,3% 4-фенилбутирата натрия, образец 1% 4-фенилбутирата натрия и образец 3% 4-фенилбутирата натрия вызывали значительное повышение эластичности хрусталика, даже когда они вводились один раз в сутки. 4-Фенилбутират натрия в концентрации 0,3% вызывал аналогичный уровень повышения эластичности хрусталика до уровня 1,5% EV06, а в концентрациях 1,0% и 3,0% вызывал более сильное улучшение эластичности хрусталика по сравнению с 1,5% EV06.

[0116]

[Исследование раздражения глаз]

(Получение образца)

Получали несущую среду (водный раствор), содержащую 0,1% (масса/об.) этилпируват, 0,269% (масса/об.) натрия дигидрофосфата моногидрата ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$), 0,433% (масса/об.) динатрия гидрофосфата (Na_2HPO_4), 0,2% (масса/об.) гидроксипропилметилцеллюлозы, 0,5% (масса/об.) NaCl.

[0117]

(Метод исследования)

Группа, получавшая офтальмологическую жидкость 4-фенилбутирата натрия
Офтальмологические жидкости на основе 0,3% (масса/об.), 1% (масса/об.) и 3% (масса/об.) 4-фенилбутирата натрия получали аналогичным образом, как и в вышеуказанных фармакологических исследованиях. Каждую из этих офтальмологических жидкостей и несущую среду вводили по каплям в левый глаз японского белого кролика в дозе 50 мкл/глаз с помощью пипетки два раза в сутки с 6-часовым интервалом в течение 2 недель. Через час После последнего введения по каплям, оценивали раздражение переднего сегмента глаза по методу Макдональда-Шаддака (McDonald-Shaddock) и наблюдали хрусталик. Контралатеральный глаз не подвергали лечению.

Раздражение переднего сегмента глаза оценивали по следующим критериям:

+1: легкое; +2: умеренное; +3: тяжелое.

[0118]

(Результат исследований)

Результаты исследований показаны в таблице 4. После 2-недельной повторного введения по каплям не наблюдали отклонений от нормы в глазах, обработанных офтальмологическими жидкостями на основе 4-фенилбутирата натрия при наблюдении раздражения переднего сегмента глаза и при наблюдении хрусталика. Гистопатологическое исследование глаз не выявило отклонений от нормы.

[Таблица 4]

Офтальмологическая жидкость	Несущая среда	0,3% 4-фенилбутират натрия	1% 4-фенилбутират натрия	3% 4-фенилбутират натрия
Количество животных	3	3	3	3

Раздражение переднего сегмента глаза	Гиперемия конъюнктивы	-	-	-	-
	Отек конъюнктивы век	-	-	-	-
	Выделения	-	-	-	-
	Помутнение роговицы	-	-	-	-
	Расстройство эпителия роговицы	-	-	-	-
Хрусталик		-	-	-	-
Патологогистологическое исследование		-	-	-	-
<p>-. Отсутствие значимых результатов, Описаны баллы для инстиллированного левого глаза и показатель глаза через 1 час после последнего введения по каплям.</p>					

[0119]

(Обсуждение результатов)

Показано, что глазные жидкости на основе 4-фенилбутирата натрия обладают высокой безопасностью.

Промышленная применимость

[0120]

Средство по настоящему изобретению эффективно в лечении или профилактике глазных заболеваний, таких как пресбиопия и т.д.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для лечения или профилактики пресбиопии, содержащее, в качестве активного ингредиента, 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Средство для лечения или профилактики глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, содержащее, в качестве активного ингредиента, 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир, или их фармацевтически приемлемые соли.

3. Средство по п.2, отличающееся тем, что заболевание глаз сопровождается снижением аккомодационной функции глаза.

4. Средство для лечения или профилактики глазного заболевания, сопровождающегося снижением аккомодационной функции глаза, содержащее, в качестве активного ингредиента, 4-фенилмасляную кислоту или ее сложный эфир или их фармацевтически приемлемые соли.

5. Средство по любому из пп.2-4, отличающееся тем, что глазное заболевание представляет собой пресбиопию.

6. Средство по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что средство предназначено для введения в глаз.

7. Средство по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что средство представляет собой глазные капли или глазную мазь.

8. Средство по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что количество 4-фенилмасляной кислоты или ее сложного эфира или ее фармацевтически приемлемой соли, содержащейся в средстве, составляет от 0,00001 до 10% (масса/об.).

9. Средство по любому из пп.1-8, содержащее 4-фенилмасляную кислоту или ее натриевую соль.

10. Средство по любому из пп.1-9, дополнительно содержащее воду и добавку, выбранную из этилпирувата, натрия дигидрофосфата моногидрата, динатрия гидрофосфата, гидроксипропилметилцеллюлозы, NaCl и их смесей.

По доверенности