

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191684** (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 31/575* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/10 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(54) **СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВУЮ КИСЛОТУ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕСБИОПИИ**

(31) **2018-236717**

(32) **2018.12.18**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2019/049352**

(87) **WO 2020/129964 2020.06.25**

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

(72) Изобретатель:

**Като Масатомо, Ода Томоко, Кидо
Кадзутака (JP)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к средству для лечения или профилактики заболеваний глаз, таких как пресбиопия, содержащему, в качестве активного ингредиента, урсодезоксихолевую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты, или их сложные эфиры, или их фармацевтически приемлемые соли.

A1

202191684

202191684

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568070EA/55

СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ УРСОДЕОКСИХОЛЕВУЮ КИСЛОТУ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕСБИОПИИ

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к средству для лечения или профилактики пресбиопии, содержащему урсодезоксихоловую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихоловой кислоты, или их сложные эфиры или их фармацевтически приемлемые соли, 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]

Урсодезоксихолевая кислота представляет собой соединение, которое способствует секреции желчи и ингибирует выработку цитокинов/хемокинов, и поэтому используется при лечении заболеваний печени (непатентный документ 2). Однако в литературе нет сообщений о связи между урсодезоксихолевой 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: Urso (зарегистрированная торговая марка) таблетки 50 мг, Урсо (зарегистрированная торговая марка) таблетки 100 мг, инструкция по применению

[0007]

Описания документов предшествующего уровня техники, процитированные в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача

[0008]

Целью настоящей заявки является обеспечение нового средства 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 урсодезоксихолевая кислота неожиданно улучшает эластичность хрусталика, достигаемого таким образом, осуществление настоящего изобретения. В частности, настоящее описание обеспечивает следующие аспекты изобретения.

[0010]

[1] Средство для лечения или профилактики пресбиопии, содержащее, в качестве активного ингредиента, урсодезоксихолевую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты, или их сложные эфиры или их фармацевтически приемлемые соли.

[0011]

[2] Средство для лечения или профилактики глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, содержащее, в качестве активного ингредиента, урсодезоксихолевую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты, или их сложные эфиры или их фармацевтически

приемлемые соли.

[0012]

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

[0013]

[4] Средство для лечения или профилактики глазного заболевания, сопровождающегося снижением аккомодационной функции глаза, содержащее, в качестве активного ингредиента, урсодезоксихолевую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты, или их сложные эфиры или их фармацевтически приемлемые соли.

[0014]

[5] Средство в соответствии с любым из пунктов [2] - [4], отличающееся тем, что глазное заболевание 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 урсодезоксихолевой кислоты или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты, или их сложных эфиров 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 урсодезоксихолевую кислоту, тауроурсодезоксихолевую кислоту, гликурсодезоксихолевую кислоту, метиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, этиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, *n*-пропиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, изопрпиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, *n*-бутиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, изобутиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, втор-бутиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, трет-бутиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, *n*-пентиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, *n*-гексиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты или их фармацевтически приемлемые соли.

[0019]

[10] Средство в соответствии с любым из пунктов [1] - [9], содержащее урсодезоксихолевую кислоту, тауроурсодезоксихолевую кислоту, гликурсодезоксихолевую кислоту, метиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, этиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, *n*-пропиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, изопрпиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты или их фармацевтически

приемлемые соли.

[0020]

[11] Средство в соответствии с любым из пунктов [1] - [10], содержащий урсодезоксихолевую кислоту или ее натриевую соль.

[0021]

[12] Средство в соответствии с любым из пунктов [1] - [11], дополнительно содержащее воду и добавку, выбранную из этилпирувата, натрия дигидрофосфата моногидрата, динатрия гидрофосфата, гидроксипропилметилцеллюлозы, NaCl и их смеси.

[0022]

[13] Применение урсодезоксихолевой кислоты или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты, или их сложных эфиров 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.

[0023]

[14] Урсодезоксихолевую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты или их сложные эфиры 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.

[0024]

[15] 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 и профилактике, эффективного количества урсодезоксихолевой кислоты или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты, или их сложных эфиров или их фармацевтически приемлемых солей.

[0025]

Каждый из элементов, описанных в приведенных выше пунктах [1]-[15], может быть необязательно выбран и объединен.

Положительные эффекты изобретения

[0026]

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

Описание вариантов осуществления

[0027]

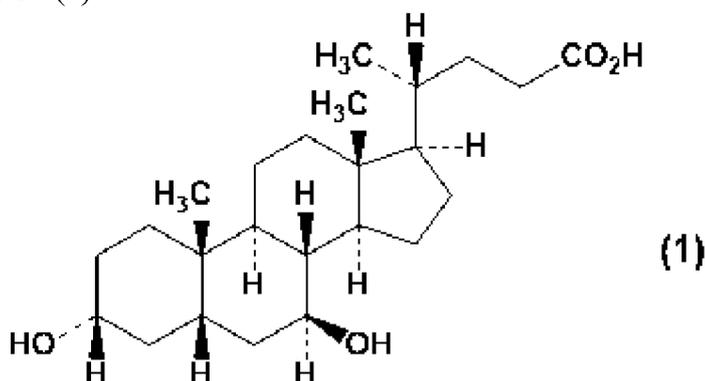
Варианты осуществления настоящего изобретения подробно описаны ниже.

[0028]

В настоящем изобретение относится к средству для лечения или профилактики пресбиопии, содержащему в качестве активного ингредиента урсодезоксихоловую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихоловой кислоты, или их сложные эфиры или их фармацевтически приемлемые соли (в дальнейшем иногда называемого “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.

[0029]

Урсодезоксихоловая кислота представляет собой соединение, представленное формулой (1):



(Регистрационный номер CAS: 128-13-2)), также называемый урсодиолом и 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холан-24-овой кислотой, иногда сокращенно UDCA.

[0030]

Амидные конъюгаты урсодезоксихоловой кислоты, которые могут быть включены в средство по настоящему изобретению, относятся к амидным конъюгатам, имеющим связь -CO-NH-, которая образуется дегидратационной конденсацией карбоксильной группы урсодезоксихоловой кислоты с аминогруппой аминосоединения.

Примеры такого аминосоединения включают:

аминокислоты: например, аланин, лейцин, аргинин, лизин, аспарагин, метионин, аспарагиновая кислота, фенилаланин, цистеин, глутамин, серин, глутаминовая кислота, треонин, глицин, триптофан, гистидин, тирозин, изолейцин и валин;

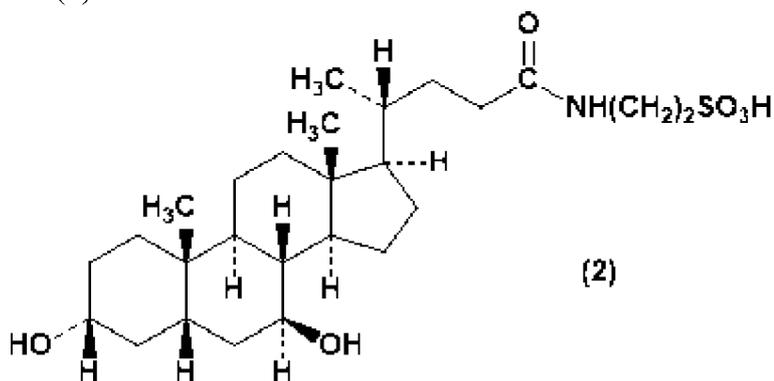
2-аминоадипиновая кислота, 3-аминоадипиновая кислота, 2-аминобутановая кислота, 4-аминобутановая кислота, 2,4-диаминобутановая кислота, 2-аминогексановая кислота, 6-аминогексановая кислота, β -аланин, 2-аминопентановая кислота, 2,3-диаминопропановая кислота, 2-аминопимелиновая кислота, 2,6-диаминопимелиновая кислота, цистеиновая кислота, 2,4-диаминобутановая кислота, 2,6-диаминопимелиновая кислота, 2,3-диаминопропановая кислота, 4-карбоксиглутаминовая кислота, гомоцистеин, гомосерин, гомосеринлактон, гомосеринлактон, 5-гидроксилизин, аллогидроксилизин, аллоизолейцин, норлейцин, норвалин, орнитин, аллотреонин и тироксин;

аналоги аминокислот: например, таурин.

Примеры амидных конъюгатов урсодезоксихоловой кислоты включают тауроурсодезоксихоловую кислоту и гликурсорсодезоксихоловую кислоту.

[0031]

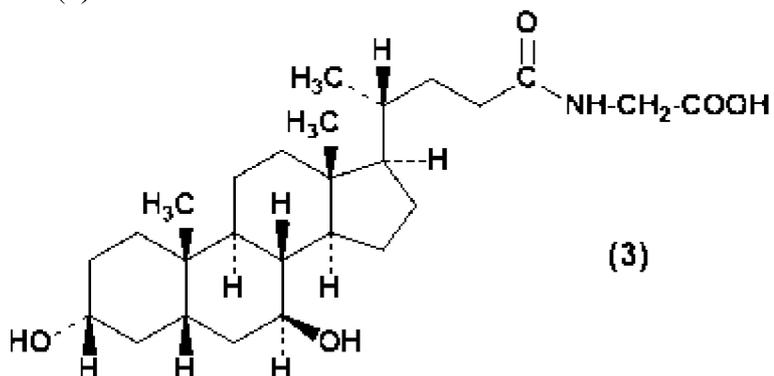
Тауроурсодезоксихолевая кислота представляет собой соединение, представленное формулой (2):



(Регистрационный номер CAS: 14605-22-2), также называемое N-(2-сульфоэтил)амидом 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холан-24-овой кислоты и иногда сокращенно TUDCA.

[0032]

Гликурсодезоксихолевая кислота представляет собой соединение, представленное формулой (3):



(Регистрационный номер CAS: 64480-66-6), также называемое N-(3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холан-24-оил)глицин и иногда сокращенно GUDCA.

[0033]

Примеры сложных эфиров урсодезоксихолевой кислоты, которые могут содержаться в средстве по настоящему изобретению, включают сложные эфиры, которые образуются дегидратационной конденсацией карбоксильной группы урсодезоксихолевой кислоты с одноатомным спиртом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода (предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода).

[0034]

Примеры сложных эфиров амидных конъюгатов урсодезоксихолевой кислоты, которые могут быть включены в средство по настоящему изобретению, включают, например, когда часть аминокислоты имеет карбоксильную группу (группы) и/или группу (группы) сульфоновой кислоты, сложные эфиры, которые образованы дегидратационной конденсацией карбоксильной группы (групп) и/или группы (групп)

сульфоновой кислоты с одноатомным спиртом(ами), имеющим от 1 до 6 атомов углерода (предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 3 атомов углерода).

[0035]

Конкретные примеры сложных эфиров урсодезоксихолевой кислоты или сложных эфиров амидных конъюгатов урсодезоксихолевой кислоты включают метиловые эфиры, этиловые эфиры, *n*-пропиловые эфиры, изопропиловые эфиры, *n*-бутиловые эфиры, изобутиловые эфиры, втор-бутиловые эфиры, трет-бутиловые эфиры, *n*-пентиловые эфиры и *n*-гексиловые эфиры. Предпочтительные примеры сложного эфира включают сложные метиловые эфиры, сложные этиловые эфиры, сложные *n*-пропиловые эфиры и сложные изопропиловые эфиры.

[0036]

Другие примеры включают сложные эфиры карбоновых кислот, которые образуются дегидратационной конденсацией, по меньшей мере, одной гидроксильной группы урсодезоксихолевой кислоты или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты с карбоновой кислотой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода (предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 3 атома углерода). Конкретные примеры сложных эфиров карбоновых кислот включают формиатные эфиры, ацетатные эфиры, пропионатные эфиры, изопропионатные эфиры, бутирные эфиры, изобутиратные эфиры, пивалатные эфиры, валератные эфиры или изовалератные эфиры. Предпочтительные примеры сложных эфиров карбоновых кислот включают ацетатные эфиры.

[0037]

Соли урсодезоксихолевой кислоты, соли амидных конъюгатов урсодезоксихолевой кислоты, соли сложных эфиров урсодезоксихолевой кислоты и соли сложных эфиров амидных конъюгатов урсодезоксихолевой кислоты, которые могут входить в состав средства по настоящему изобретению, конкретно не ограничены, если они представляют собой фармацевтически приемлемые соли. 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, *p*-толуолсульфонаты, глутаматы, аспартаты и т.д.; соли металлов, такие как соли натрия, соли калия, соли кальция и соли магния и т.д.; неорганические соли, такие как аммонийные соли и т.д.; и соли органических аминов, такие как соли триэтиламина, соли гуанидина и т.д. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают предпочтительно соли натрия и соли калия.

[0038]

В средстве по настоящему изобретению, урсодезоксихолевая кислота или амидные конъюгаты урсодезоксихолевой кислоты, или их сложные эфиры, или их

фармацевтически приемлемые соли, могут быть в форме гидратов или сольватов.

[0039]

Количество урсодезоксихолевой кислоты или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты, или их сложных эфиров, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащееся в средстве по настоящему изобретению, конкретно не ограничено и может быть выбрано из широкого диапазона в зависимости от лекарственных форм и т.д.

[0040]

Например, количество урсодезоксихолевой кислоты или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты, или их сложных эфиров, 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 соответствует 0,00001% (масса/об.), предпочтительный пример соответствует 0,0001% (масса/об.), более предпочтительный пример соответствует 0,001% (масса/об.), еще более предпочтительный пример соответствует 0,01% (масса/об.), особенно предпочтительный пример соответствует 0,1% (масса/об.), и еще более предпочтительный пример соответствует 0,15% (масса/об.). Пример верхнего предела количества соответствует 10% (масса/об.), предпочтительный пример соответствует 5% (масса/об.), более предпочтительный пример соответствует 3% (масса/об.), особенно предпочтительный пример соответствует 2% (масса/об.), еще более предпочтительный пример соответствует 1,5% (масса/об.). Предпочтительный диапазон количества может быть определен сочетанием приведенных выше примеров нижнего и верхнего пределов.

[0041]

Кроме того, например, количество урсодезоксихолевой кислоты или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты, или их сложных эфиров, 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), даже более предпочтительно от 0,01 до 2% (масса/масса), особенно предпочтительно от 0,15 до 1,5% (масса/масса). Пример нижнего предела количества соответствует 0,00001% (масса/масса), предпочтительный пример соответствует 0,0001% (масса/масса), более предпочтительный пример соответствует 0,001% (масса/масса), еще более предпочтительный пример соответствует 0,01% (масса/масса), особенно предпочтительный пример соответствует 0,1% (масса/масса) и еще более предпочтительный пример соответствует 0,15% (масса/масса). Пример верхнего предела количества соответствует 10% (масса/масса), предпочтительный пример соответствует 5% (масса/масса), более предпочтительный пример соответствует 3% (масса/масса), особенно предпочтительный пример соответствует 2% (масса/масса), и особенно предпочтительный пример соответствует

1,5% (масса/масса). Предпочтительный диапазон количества может быть определен сочетанием приведенных выше примеров нижнего и верхнего пределов.

[0042]

В одном варианте осуществления, количество урсодезоксихолевой кислоты или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты, или их сложных эфиров, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащейся в средстве по настоящему изобретению, может составлять от 0,3 до 10% масса/масса) (например, от 0,4 до 5% (масса/масса), от 0,5 до 3% (масса/масса), от 0,6 до 1,5% (масса/масса), от 0,8 до 1,3% (масса/масса)).

[0043]

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

[0044]

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

[0045]

Когда урсодезоксихолевая кислота, амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты, сложный эфир урсодезоксихолевой кислоты или сложный эфир амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты находятся в форме соли или в форме гидрата или сольвата (включая форму гидрата или сольвата соли), количество урсодезоксихолевой кислоты, или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты или их сложных эфиров, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащейся в средстве, может означать массу соли, гидрата или сольвата (включая гидрат или сольват соли), добавленное в средство, или может означать массу, превращенную в свободную форму урсодезоксихолевой кислоты, амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты или их сложных эфиров, предпочтительно может означать массу, превращенную в свободную форму урсодезоксихолевой кислоты, амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты или их сложных эфиров.

[0046]

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 исследовании бинокулярного зрения, а острота бинокулярного зрения в повседневной жизни, которая является остротой бинокулярного зрения вдаль, измеряемой в тех же условиях, что и в повседневной жизни, составляет меньше 0,4 на расстоянии 40 см (клиническая пресбиопия); и/или

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

Однако, если аккомодометр и т.д. является недоступным, может быть использован простой критерий, при котором острота зрения на 40 см меньше 0,4.

[0047]

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.

[0048]

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, пресбиопию вследствие старения), и затвердеванием хрусталика, вызванным лекарственными препаратами и т.д., и снижением аккомодационной функции, вызванным длительным наблюдением объектов вблизи.

[0049]

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).

[0050]

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.

[0051]

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.

[0052]

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 применять для улучшения остроты зрения вблизи (например, скорректированная острота зрения на ближнем расстоянии).

[0053]

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.

[0054]

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).

[0055]

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 $\leq 0,0 \log\text{MAR}$ (острота зрения, выраженная в десятичных единицах, составляющая 1,0 или больше).

[0056]

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).

[0057]

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).

[0058]

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

[0059]

Хотя субъективные симптомы пресбиопии обычно появляются примерно к 45 годам, как указано 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.

[0060]

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.

[0061]

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.

[0062]

Средство по настоящему изобретению можно вводить перорально или парентерально (например, через глаза, 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 (например, офтальмологические суспензии) и глазные мази с точки зрения большей эффективности средств по изобретению.

[0063]

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.

[0064]

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.

[0065]

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

[0066]

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.).

[0067]

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

[0068]

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

[0069]

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.

[0070]

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.

[0071]

В случае, когда вещество, регулирующее тоничность, добавляется к средству по настоящему изобретению, количество вещества, регулирующего тоничность, содержащееся 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 составляет от 0,01 до 5% (масса/об.).

[0072]

Примеры загустителей включают гидроксипропилметилцеллюлозу и тому подобное.

[0073]

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, составляет предпочтительно от 0,001 до 5% (масса/об.), и более предпочтительно составляет от 0,01% до 3% (масса/об.).

[0074]

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

[0075]

Примеры растворителей включают воду, физиологический раствор и тому подобное.

[0076]

Примеры средства по настоящему изобретению, которое представляет собой водный препарат (например, глазные капли), включают водные препараты, содержащие урсодезоксихолевую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты, или их сложные эфиры или их фармацевтически приемлемые соли, воду и добавку, выбранную из этилпирувата, натрия дигидрофосфата моногидрат ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$), динатрия гидрофосфата (Na_2HPO_4), гидроксипропилметилцеллюлозы, NaCl и их смеси. При этом “их смесь” означает любое сочетание указанных конкретных добавок.

[0077]

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

[0078]

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 т.д.

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 1-3 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.

[0079]

В одном варианте осуществления, средство по настоящему изобретению оказывает непосредственный эффект в отношении пресбиопии, глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, или глазного заболевания, сопровождающегося ослаблением аккомодационной функции глаз, например, по сравнению с EV06.

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 (например, суспензия) и глазная мазь, и может использоваться непрерывно в течение как минимум 2 суток, как минимум 3 суток, при минимум 7 суток, минимум 10 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.

[0080]

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

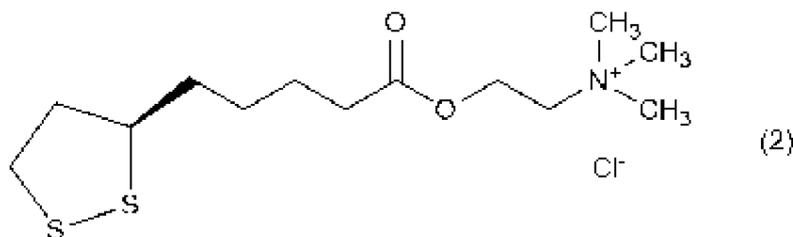
[0081]

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

[0082]

[Фармакологический тест 1]

Осуществляли исследование эффекта 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):



[0083]

(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 и 0,5% (масса/об.) NaCl .

[0084]

2) Получение образца EV06

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

[0085]

(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 15-17 суток.

2) После последнего введения по каплям, мышей умерщвляли ингаляцией двуокиси 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 6 глазах, а среднее значение каждой группы образцов EV06 было основано на 12 глазах.

[0086]

(Уравнение 1)

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

[0087]

(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

[0088]

(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
-----------------	------

[0089]

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 повышения эластичности.

[0090]

[Фармакологический тест 2]

Исследовали эффект урсодезоксихолата натрия в отношении эластичности хрусталика.

[0091]

(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 .

[0092]

2) Получение образца урсодезоксихолата натрия

Урсодезоксихолат натрия обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды для получения суспензии 1,5% (масса/об.). Полученную 1,5% (масса/об) суспензию разбавляли несущей средой с получением 0,5% (масса/об) суспензии. Далее полученную 0,5% (масса/об.) суспензию разбавляли несущей средой с получением 0,15% (масса/об.) суспензии. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0093]

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.

[0094]

(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 двуокси 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 урсодезоксихолата натрия было основано на 10 глазах, а среднее значение для группы образцов EV06 было основано на 10 глазах.

[0095]

(Уравнение 1)

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

[0096]

(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

[0097]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 2.

[Таблица 2]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
образец 0,15% урсодезоксихолата натрия	26,5
образец 0,5% урсодезоксихолата натрия	34,8
образец 1,5% урсодезоксихолата натрия	44,7
образец 1,5% EV06	38,2

[0098]

Как показано в таблице 2, все группы образцов 0,15%, 0,5% и 1,5% урсодезоксихолата натрия показали действенный эффект повышения эластичности

хрусталика. Эффекта повышения эластичности хрусталика в группе с 1,5% образцом был сильнее, чем эффект от применения EV06 в аналогичной концентрации.

[0099]

[Фармакологический тест 3]

Исследовали эффект урсодезоксихолевой кислоты (свободная форма) в отношении эластичности хрусталика.

[0100]

(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 и 0,5% (масса/об.) NaCl .

[0101]

2) Получение образца урсодезоксихолевой кислоты.

Урсодезоксихолевую кислоту обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды для получения суспензии 1,5% (масса/об.). Полученную 1,5% (масса/об.) суспензию разбавляли несущей средой с получением 0,5% (масса/об.) суспензии. Далее полученную 0,5% (масса/об.) суспензию разбавляли несущей средой с получением 0,15% (масса/об.) суспензии. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0102]

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.

[0103]

(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 двуокиси 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 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).

б) 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 урсодезоксихолевой кислоты было основано на 10 глазах, а среднее значение для группы образцов EV06 было основано на 10 глазах.

[0104]

(Уравнение 1)

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

[0105]

(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

[0106]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 3.

[Таблица 3]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
образец 0,15% урсодезоксихолевой кислоты	31,8
образец 0,5% урсодезоксихолевой кислоты	39,4
образец 1,5% урсодезоксихолевой кислоты	59,9
образец 1,5% EV06	42,5

[0107]

Как показано в таблице 3, все группы образцов 0,15%, 0,5 и 1,5% урсодезоксихолата натрия показали действенный эффект повышения эластичности хрусталика. Эффекта повышения эластичности хрусталика в группе с 1,5% образцом был сильнее, чем эффект от применения EV06 в аналогичной концентрации.

[0108]

[Фармакологический тест 4]

Исследовали эффект инстилляции урсодезоксихолевой кислоты один раз в сутки в течение 2 недель в отношении эластичности хрусталика.

[0109]

(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 .

[0110]

2) Получение образца урсодезоксихолевой кислоты

Урсодезоксихолевую кислоту обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды с получением 3,0% (масса/об.) суспензии. Полученную 3,0% (масса/об.) суспензию разбавляли несущей средой с получением 1,0% (масса/об.) суспензии. Далее полученную 1,0% (масса/об.) суспензию разбавляли несущей средой, с получением 0,3% (масса/об.) суспензии. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0111]

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.

[0112]

(Метод исследования)

1) Каждый исследуемый образец (2,5 мкл/глаз) вводили каплями в правый глаз 8-месячных мышей линии C57BL/6J с помощью пипетки Pipetman один раз в сутки (QD; около 9:00), два раза в сутки (BID; около 9:00 и 17:00) 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 двуокиси 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 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).

б) 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 урсодезоксихолевой кислоты было основано на 10 глазах, и среднее значение для каждой группы образцов EV06 было основано на 10 глазах.

[0113]

(Уравнение 1)

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

[0114]

(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

[0115]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 4.

[Таблица 4]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
образец 0,3% урсодезоксихолевой кислоты (один раз в сутки)	2,8
образец 1% урсодезоксихолевой кислоты (один раз в сутки)	28,1
образец 3% урсодезоксихолевой кислоты (один раз в сутки)	30,4
образец 1,5% EV06 (один раз в сутки)	—3,6
образец 1,5% EV06 (два раза в сутки)	15,7
образец 1,5% EV06 (три раза в сутки)	29,5

[0116]

Как показано в таблице 4, образец 1% урсодезоксихолевой кислоты и образец 3% урсодезоксихолевой кислоты вызывали значительное повышение эластичности хрусталика при введении по каплям один раз в сутки, в то время как образец 1,5% EV06 при введении по каплям один раз в сутки не оказывал эффект, что указывает на то, что

урсодезоксихолевая кислота оказывает более значительный эффект повышения эластичности хрусталика по сравнению с EV06.

[0117]

[Фармакологический тест 5]

Исследовали эффект 1% урсодезоксихолевой кислоты, закапываемой один раз в сутки в течение 1, 3, 7, 10 или 14 суток, в отношении эластичности хрусталика.

[0118]

(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 .

[0119]

2) Получение образца 1% урсодезоксихолевой кислоты

Урсодезоксихолевую кислоту обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды с получением 1,0% (масса/об.) суспензии. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0120]

(Метод исследования)

1) Исследуемый образец (2,5 мкл/глаз) вводили по каплям в оба глаза 8-месячных мышей линии C57BL/6J с помощью пипетки Pipetman один раз в сутки (QD; около 13:30) в течение 1, 3, 7, 10 или 14 суток.

2) Через 24 часа 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. Каждое среднее значение для необработанной группы и каждой группы образцов урсодезоксихолевой кислоты было

основано на 9 или 10 глазах.

[0121]

(Уравнение 1)

Изменение диаметра хрусталика=Диаметр хрусталика на изображении b каждого исследуемого образца - Диаметр хрусталика на изображении a каждого исследуемого образца

[0122]

(Уравнение 2)

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

[0123]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 5.

[Таблица 5]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
образец 1% урсодезоксихолевой кислоты (1 день)	9,6
образец 1% урсодезоксихолевой кислоты (3 суток)	21,1
образец 1% урсодезоксихолевой кислоты (7 суток)	27,4
образец 1% урсодезоксихолевой кислоты (10 суток)	38,1
образец 1% урсодезоксихолевой кислоты (14 суток)	34,2

[0124]

Как показано в таблице 5, образец 1% урсодезоксихолевой кислоты закапываемый один раз в сутки вызывал улучшение эластичности хрусталика в соответствии с увеличением продолжительности закапывания и определенно показал улучшение эластичности хрусталика после закапывания в течение 3 суток. Это говорит о том, что урсодезоксихолевая кислота может вызвать эффект на ранней стадии.

[0125]

[Фармакологический тест 6]

Исследовали эффект инстилляции метилового эфира урсодезоксихолевой кислоты один раз в сутки в течение 7 суток в отношении эластичности хрусталика.

[0126]

(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 .

[0127]

2) Получение образца метилового эфира урсодезоксихолевой кислоты

Метилвый эфир урсодезоксихолевой кислоты обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды с получением 0,3% (масса/об.) суспензии, 1,0% (масса/об.) суспензии и 3,0% (масса/об.) суспензии. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0128]

(Метод исследования)

1) Каждый исследуемый образец (2,5 мкл/глаз) вводили каплями в оба глаза 7-месячных мышей линии C57BL/6J с помощью пипетки Pipetman один раз в сутки (QD; около 13:30) в течение 7 суток.

2) Через 24 часа после последнего введения по каплям, мышей умерщвляли ингаляцией двуокси 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 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. Каждое среднее значение для контрольной группы с несущей средой и каждой группы образцов метилового эфира урсодезоксихолевой кислоты было основано на 9 или 10 глазах.

[0129]

(Уравнение 1)

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

[0130]

(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

[0131]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 6.

[Таблица 6]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
образец 0,3% метилового эфира урсодезоксихолевой кислоты	13,2
образец 1% метилового эфира урсодезоксихолевой кислоты	33,0
образец 3% метилового эфира урсодезоксихолевой кислоты	46,5

[0132]

Как показано в таблице 6, образец 1% метилового эфира урсодезоксихолевой кислоты и образец 3% метилового эфира урсодезоксихолевой кислоты вызывали значительное повышение эластичности хрусталика, даже когда они вводились каплями один раз в сутки. Эти результаты предполагают, что метиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты может также иметь эффект более значительного повышения эластичности хрусталика по сравнению с 1,5% EV06.

[Фармакологический тест 7]

Исследовали эффект тауроурсодезоксихолевой кислоты, вводимой каплями один раз в сутки в течение 7 суток, в отношении эластичности хрусталика.

[0133]

(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 .

[0134]

2) Получение образца тауроурсодезоксихолевой кислоты

Тауроурсодезоксихолевою кислоту растворяли с добавлением несущей среды с получением 1,0% (масса/об.) раствора. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0135]

(Метод исследования)

1) Каждый исследуемый образец (2,5 мкл/глаз) вводили каплями в оба глаза 7-месячных мышей линии C57BL/6J с помощью пипетки Pipetman один раз в сутки (QD; около 13:30) в течение 7 суток.

2) Через 24 часа 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. Каждое среднее значение для контрольной группы с несущей средой и группы образцов тауроурсодезоксихолевой кислоты было основано на 10 глазах.

[0136]

(Уравнение 1)

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

[0137]

(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

[0138]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 7.

[Таблица 7]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
--	---

образец тауроурсодезоксихоловой кислоты	1%	29,7
---	----	------

[0139]

Образец 1% тауроурсодезоксихоловой кислоты, вводимый каплями один раз в сутки, вызывал значительное повышение эластичности хрусталика, как показано в таблице 7, при этом образец 1,5% EV06, вводимый каплями один раз в сутки в течение 14 суток, не оказывал эффекта, как показано в таблице 4, что позволяет предположить, что тауроурсодезоксихоловая кислота имеет эффект более значительного повышения эластичности хрусталика по сравнению с EV06.

[0140]

[Фармакологический тест 8]

Исследовали эффект гликурсодезоксихоловой кислоты, вводимой каплями один раз в сутки в течение 7 суток, в отношении эластичности хрусталика.

[0141]

(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 .

[0142]

2) Получение образца гликурсодезоксихоловой кислоты

Гликурсодезоксихоловую кислоту обрабатывали ультразвуком с добавлением несущей среды с получением 1,0% (масса/об.) суспензии. Перед применением подготавливали общее количество каждого образца, которое будет применяться в течение одних суток.

[0143]

(Метод исследования)

1) Каждый исследуемый образец (2,5 мкл/глаз) вводили каплями в оба глаза 8-месячных мышей линии C57BL/6J с помощью пипетки Pipetman один раз в сутки (QD; около 13:30) в течение 7 суток.

2) Через 24 часа 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 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. Каждое среднее значение для контрольной группы с несущей средой и образца гликурсодезоксихолевой кислоты было основано на 9-10 глазах.

[0144]

(Уравнение 1)

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

[0145]

(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

[0146]

(Результаты)

Результаты представлены в таблице 8.

[Таблица 8]

	Повышение эластичности хрусталика (мкм)
образец 1% гликурсодезоксихолевой кислоты	20,1

[0147]

Образец 1% гликурсодезоксихолевой кислоты, вводимый каплями один раз в сутки, вызывал значительное повышение эластичности хрусталика, как показано в таблице 8, при этом образец 1,5% EV06, вводимый каплями один раз в сутки в течение 14 суток, не оказывал эффект, как показано в таблице 4, предполагая, что гликурсодезоксихолевая кислота обладает более значительным эффектом повышения эластичности хрусталика, чем EV06.

[0148]

[Исследование раздражения глаз]

(Получение образца)

Подготавливали несущую среду (водный раствор), содержащую 0,1% (масса/об.)

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

[0149]

(Метод исследования)

Группа, обработанная офтальмологической суспензией урсодезоксихолевой кислоты

1% (масса/об.), 3% (масса/об.) и 10% (масса/об.) офтальмологические суспензии урсодезоксихолевой кислоты получали аналогичным образом, как и в вышеуказанных фармакологических исследованиях. Эти офтальмологические суспензии и несущую среду вводили каплями в левый глаз японских белых кроликов в дозе 50 мкл/глаз с помощью пипетки дважды 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 и наблюдали хрусталик. Контралатеральный глаз не подвергали лечению.

Раздражение переднего сегмента глаза оценивали по следующим критериям:

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

[0150]

(Результат исследований)

Результаты исследования показаны в таблице 9. После 2-недельного повторного введения по каплям не наблюдали отклонений от нормы в глазах, обработанных офтальмологическими суспензиями урсодезоксихолевой кислоты при наблюдении раздражения переднего сегмента глаза и наблюдении хрусталика. Патологистологическое исследование глаз не выявило отклонений от нормы.

[Таблица 9]

Офтальмологическая суспензия		Несущая среда	1% Урсодезоксихолевая кислота	3% Урсодезоксихолевая кислота	10% Урсодезоксихолевая кислота
Количество животных		3	3	3	3
Раздражение переднего сегмента глаза 1)	Гиперемия конъюнктивы	-	-	-	-
	Отек конъюнктивы	-	-	-	-
	Выделения	-	-	-	-

	Помутнение роговицы	-	-	-	-
	Расстройство эпителия роговицы	-	-	-	-
Хрусталик		-	-	-	-
Патологогистологическое исследование		-	-	-	-
<p> -: Отсутствие значимых результатов</p> <p> 1): Описаны баллы для инстиллированного левого глаза и показатель глаза через 1 час после последнего введения по каплям</p>					

[0151]

(Обсуждение результатов)

Показано, что офтальмологические суспензии урсодезоксихолевой кислоты обладают высокой безопасностью.

Промышленная применимость

[0152]

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, урсодезоксихолевую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты, или их сложные эфиры, или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Средство для лечения или профилактики глазного заболевания, сопровождающегося снижением эластичности хрусталика, содержащее, в качестве активного ингредиента, урсодезоксихолевую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты, или их сложные эфиры, или их фармацевтически приемлемые соли.

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

4. Средство для лечения или профилактики глазного заболевания, сопровождающегося снижением аккомодационной функции глаза, содержащее, в качестве активного ингредиента, урсодезоксихолевую кислоту или амидный конъюгат урсодезоксихолевой кислоты, или их сложные эфиры, 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 урсодезоксихолевой кислоты или амидного конъюгата урсодезоксихолевой кислоты, или их сложных эфиров, или их фармацевтически приемлемых солей, содержащееся в средстве, составляет от 0,00001 до 10% (масса/об.).

9. Средство по любому из пп.1-8, содержащее урсодезоксихолевую кислоту, тауроурсодезоксихолевую кислоту, гликурсодезоксихолевую кислоту, метиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, этиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, н-пропиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, изопропиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, н-бутиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, изобутиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, втор-бутиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, трет-бутиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, н-пентиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, н-гексиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты или их фармацевтически приемлемые соли.

10. Средство по любому из пп. 1-9, содержащее урсодезоксихолевую кислоту, тауроурсодезоксихолевую кислоту, гликурсодезоксихолевую кислоту, метиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, этиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, н-пропиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты, изопропиловый эфир урсодезоксихолевой кислоты

или их фармацевтически приемлемые соли.

11. Средство по любому из пп.1-10, содержащее урсодезоксихолевую кислоту или ее натриевую соль.

12. Средство по любому из пп.1-11, дополнительно содержащее воду и добавку, выбранную из этилпирувата, натрия дигидрофосфата моногидрата, динатрия гидрофосфата, гидроксипропилметилцеллюлозы, NaCl и их смеси.

По доверенности