

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041690**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.23

(21) Номер заявки
201990752

(22) Дата подачи заявки
2017.10.16

(51) Int. Cl. *A61K 9/127* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

**(54) ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ ЦИТИКОЛИН,
ПЕРЕНОСИМЫЙ ЛИПОСОМОЙ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ**

(31) 102016000103956

(32) 2016.10.17

(33) IT

(43) 2019.09.30

(86) PCT/IB2017/056400

(87) WO 2018/073720 2018.04.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОМИКРОН ИТАЛИА С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:
**Вирно Кристиано, Малициа Марко
(IT)**

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М. (RU)

(56) WO-A2-2010092597

EP-A1-0114577

WO-A1-2011101802

PARISI V. ET AL.: "Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients", 1 January 2008 (2008-01-01), GLAUCOMA: AN OPEN WINDOW TO NEURODEGENERATION AND NEUROPROTECTION; [PROGRESS IN BRAIN RESEARCH], AMSTERDAM [U.A.]: ELSEVIER, NL, PAGE(S) 541-554, XP008127684, ISBN: 978-0-444-53256-5 [retrieved on 2008-10-07] the whole document

CN-A-102078299

WO-A2-2012021107

(57) Изобретение относится к офтальмологическому составу, содержащему цитиколин и липосомы, подлежащему применению в лечении глаукомы. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что липосомы являются чрезвычайно эффективными для переноса цитиколина в задний сегмент глаза (стекловидную камеру), а также для достижения сетчатки и головки зрительного нерва.

041690

B1

041690
B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к офтальмологическому составу, содержащему липосомы, содержащие цитиколин или его соли, и к его применению в лечении глаукомы. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что липосомы являются чрезвычайно эффективными для переноса цитиколина в задний сегмент глаза (стекловидную камеру), а также для достижения сетчатки и головки зрительного нерва.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Глаукома представляет собой хроническую нейродегенеративную патологию, характеризующуюся прогрессирующей потерей ганглиозных клеток сетчатки и структурными изменениями в головке зрительного нерва. Она является второй основной причиной слепоты во всем мире и поэтому представляет собой весьма острую проблему. Наиболее распространенная форма, первичная открытоугольная глаукома, имеет в качестве основного фактора риска повышение внутриглазного давления (IOP), поэтому первый терапевтический подход представлен гипотонизирующими лекарственными средствами местного применения. Однако поскольку у более трети больных, несмотря на то, что у них тщательно контролируют давление, задержка, тем не менее, не останавливает прогрессирование повреждения зрения, считают, что вовлечены другие не зависящие от давления механизмы (Grieb P. et al. J. Neurosci Res. 2002). В частности, после первичного инсульта гипербарической природы запускается апоптоз нейронов, который мешает нормальному кровоснабжению на уровне капиллярного участка этой структуры, а также регулярный аксонный транспорт, антероградный, а также ретроградный, метаболитов и нейротрофинов, необходимый для выживания ганглионарных клеток, ставится под угрозу. Апоптоз отвечает за вторичный инсульт, связанный с локальными механизмами эксайтотоксичности из-за гиперстимуляции NMDA-рецепторов глутаматом, высвобожденным из апоптотических клеток. Глутамат, фактически, если присутствует в избыточных концентрациях во внеклеточном пространстве, гиперстимулирует NMDA-рецепторы на поверхности окружающих нейронов, что вызывает открытие Ca^{++} каналов. Гиперприток ионов Ca^{++} в клетке представляет собой триггер биохимического каскада, который приведет к апоптозу самого нейрона, с настраиванием механизма, способного к самостоятельному осуществлению даже в отсутствие первичного инсульта. Другим ключевым этапом в механизме повреждения клеток в ходе апоптоза является гиперактивация фосфолипазы A2, фермента, способного дестабилизировать и дезагрегировать клеточную мембрану посредством катаболизма ее основного компонента фосфатидилхолин-фосфолипида (Burgoyne F.C. et al. Prog. Retin. Eye Res. 2005; 24). Очевидно, что глазная гипотонизация оказывает незначительное влияние на вторичный инсульт, что представляет собой настоящий каскад смерти, ответственный за прогрессирование повреждения.

В области нейропротекции особый интерес представляет молекула цитиколина (цитидин-5'-дифосфохолина), его механизм действия и научные доказательства, переходящие от экспериментальных исследований к клиническим испытаниям на больных с глаукомой.

Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин) является естественным предшественником фосфатидилхолина, основного компонента нейрональных и митохондриальных мембран. При пероральном приеме он быстро всасывается, и менее 1% его выводится с калом. Пиковое содержание в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь, с более высоким пиковым содержанием через 24 ч. Он метаболизируется в кишечной стенке и в печени. Холин и цитидин, полученные в результате гидролиза одной и той же молекулы, поглощаются системным кровообращением и по отдельности проникают через гематоэнцефалический барьер (БЕЕ) для повторного синтеза в цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин) на уровне головного мозга. Элиминация в основном происходит через дыхательные пути и экскрецию с мочой, отражая два пиковых значения в плазме, т.е. сначала быстрая элиминация, а затем более медленная (Citicoline, monograph Altern Med. Rev. 2008).

На уровне мозга цитиколин в основном выступает в качестве субстрата для образования фосфатидилхолина и в качестве ингибитора фосфолипазы A2, поэтому оказывает непосредственное влияние на повреждение мембраны все еще жизнеспособного нейрона. Более того, эта молекула оказывает нейромодулирующее действие в основном на уровне дофаминергической системы, что дает основание для использования цитиколина в лечении болезни Паркинсона, а также глаукомы, при этом дофамин является одним из основных нейротрансмиттеров, участвующих в передаче зрительного сигнала, на уровне сетчатки и пост-сетчатки.

Многочисленные исследования в литературе демонстрируют положительное влияние цитиколина на больных с глаукомой как на поле зрения с помощью компьютеризированной кампиметрии (Pecorelli Gi-raldi et al. 1989), так и на весь зрительный путь с использованием паттерна электроретинограммы (PERG) и вызванных потенциалов зрительного нерва (PEV) (Parisi et al. 1999, 2005, 2008, Rejadak et al. 2003).

В частности, исследования Parisi и соавторов подтверждают те же результаты у больных с глаукомой при гипотонизирующей терапии и с цитиколином, вводимым как внутримышечно (1000 мг/сутки), так и перорально (1600 мг/сутки), по сравнению с больными с глаукомой, получающими только гипотонизирующую терапию, и необходимость циклически повторять лечение, чтобы сохранить положительное влияние на зрительную функцию (суммарное время исследования 8 лет).

В 2009 г. Chan et al. опубликовали результаты использования *in vivo* магнитно-резонансной спек-

троскопии (протонной магнитной резонансной спектроскопии $^1\text{H MRS}$) на экспериментальных моделях глаукомы у крысы, демонстрирующие, что глаукома также характеризуется изменением метаболизма холина на уровне зрительной коры, отражая компромисс структурной целостности нейрональных мембран.

Внутримышечное введение цитиколина для лечения глаукомы явно очень неудобно для больного, и оно не позволяет использовать вещество в течение длительных периодов, необходимых для получения положительных результатов, наблюдаемых в исследованиях. Внутримышечное введение, помимо дискомфорта от того, что не выполняется самостоятельно и влечет за собой необходимость наличия человека, способного делать больному внутримышечные инъекции, необходимость, которую, прежде всего, для пожилых больных может быть трудно удовлетворить, может подвергать риску получить инфекционные осложнения после хронической терапии.

Пероральное введение цитиколина для лечения глаукомы, хотя и представляет собой шаг вперед в отношении внутримышечной терапии, сопровождается трудностями, обусловленными невозможностью применения у субъектов с патологиями желудка или кишечника, а также низкой концентрацией активного действующего вещества на уровне головки зрительного нерва, нервной структуры, наиболее поврежденной патологией глаукомы, вследствие метаболизма в печени.

Oshitari et al. (Neuroreport 2002) оценивали эффект регенерации нейритов *in vitro*, полученный путем добавления цитиколина к культивируемым ганглиозным клеткам сетчатки (RGC), полученным из трансплантированных сетчаток мышей.

В европейском патенте № 2538918, поданном авторами настоящего изобретения, описывается в качестве предпочтительного варианта осуществления офтальмологический состав, содержащий цитиколин, гиалуроновую кислоту и хлорид бензалкония для местного применения в лечении глаукомы. Гиалуроновая кислота увеличивает время пребывания на уровне анатомофункциональной единицы поверхности глаза/слезной пленки, позволяя увеличивать время полного контакта лекарственного средства и глаза; хлорид бензалкония (ВАК) также способствует транскорнеальному прохождению лекарственного средства благодаря временному и обратимому ослаблению барьера эпителия роговицы: стимуляция роговичных щелевых соединений позволяет цитиколину проходить в стекловидную камеру и распространяться через стекловидное тело и увеосклеральные пути до ганглиозных клеток сетчатки и головки зрительного нерва. Окончательный эффект заключается в максимизации транспортировки активного действующего вещества к терапевтической цели. Тем не менее, считают, что ВАК со временем при хроническом применении может вызывать небольшую цитотоксичность на уровне эпителия роговицы, прежде всего, у определенных типов больных (например, у больных с выраженной сухостью глаз) и, в частности, после постоянного применения, как это происходит в случае хронических патологий, таких как глаукома.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Исследования, выполняемые авторами настоящего изобретения на *in vivo* экспериментальной модели, неожиданно показали, что введение на поверхность глаза офтальмологического состава, содержащего цитиколин, заключенный в липосомы, является идеальным для обеспечения прохождения активного действующего вещества в задний сегмент глаза (стекловидную камеру), а также для достижения сетчатки и головки зрительного нерва. Авторы настоящего изобретения выяснили, что применение в офтальмологическом составе цитиколина, заключенного в липосомы, обеспечивает перенос активного действующего вещества при высоком уровне эффективности в отсутствие ВАК и загущающих средств, таких как гиалуроновая кислота. Преимущество настоящего изобретения заключается в том, что в составе нет необходимости использовать ВАК для эффективного переноса активного действующего вещества к его цели.

Более того, экспериментальные результаты, полученные авторами настоящего изобретения и описанные в экспериментальном разделе настоящего описания, неожиданно подчеркнули, что раствор цитиколина, подходящий для переноса с липосомами, успешно преодолевает барьер роговицы и достигает заднего сегмента глаза (стекловидной камеры);

состав цитиколина в липосомах способен проникать в стекловидное тело с высокой концентрацией. В предшествующем уровне техники существовала необходимость использования загущающего средства, такого как гиалуроновая кислота, в комбинации с усилителем проникновения, таким как ВАК;

количество цитиколина, выявляемого в кровотоке, максимально снижено (и определить его концентрацию очень сложно), поэтому можно исключить системный эффект цитиколина;

состав цитиколина в липосомах оказался особенно стабильным с течением времени.

Преимущества, признаки и способы применения настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания некоторых его вариантов осуществления, приведенных в качестве примера, а не для ограничения.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1А - профиль элюирования HPLC, полученный с помощью анализа стандартного образца цитиколина и стандартного образца цитиколина, заключенного в липосомы,

фиг. 1В - спектр поглощения, полученный с помощью анализа стандартного образца цитиколина, заключенного в липосомы,

фиг. 2 - профиль элюирования HPLC показывает, что цитиколин присутствует в высоких концентрациях только в стекловидном теле из глаз животных, обработанных местным путем, тогда как стекловидное тело необработанных глаз не демонстрирует никаких следов цитиколина.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к офтальмологическому составу, содержащему липосомы, содержащие цитиколин или его соли, а также к его применению в лечении глаукомы. Композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть использована в лечении всех различных форм глаукомы, таких как, например, наследственная глаукома, открытоугольная глаукома, закрытоугольная глаукома и глаукома без гипертензии.

В настоящем описании термин "липосомные фосфолипидные везикулы нанометрического размера" означает, что предпочтительно такие липосомы состоят из двойного фосфолипидного слоя. В композициях в соответствии с настоящим описанием цитиколин включается внутрь липосом, чтобы его можно было переносить надлежащим образом. Согласно варианту осуществления размеры липосом будут составлять от 25 нм до 1 мкм, предпочтительно от 25 до 200 нм, еще более предпочтительно от 100 до 150 нм. Согласно предпочтительному варианту осуществления такие липосомы будут состоять из двойного фосфолипидного слоя гидрогенизированных фосфолипидов.

Такие композиции, конечно, могут дополнительно содержать один или несколько носителей, разбавителей и/или вспомогательных средств, подходящих для получения офтальмологических композиций. Все носители, разбавители или вспомогательные средства, переносимые глазом, подходят для получения офтальмологических композиций. Композиции могут дополнительно включать в себя гиалуроновую кислоту и/или стеариламин. Гиалуроновая кислота, в частности та, которая обладает высокой молекулярной массой, благодаря мукоадгезивным и мукомиметическим свойствам, позволяет увеличивать время пребывания на уровне анатомофункциональной единицы поверхности глаза/слезной пленки и, таким образом, увеличивать время контакта лекарственного средства с глазом. Стеариламин представляет собой молекулу, способную еще больше улучшить глазную адгезию раствора, а затем может способствовать большей абсорбции цитиколина.

В соответствии с настоящим изобретением цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин), используемый в композициях, или его соли, такие как, например, мононатриевая соль, могут быть приобретены или получены согласно протоколам, описанным в известном уровне техники, таким как, например, протокол получения Kyowa (Drug Master File citicoline Kyowa Naakko Kogyo Co., Ltd). Концентрация цитиколина в указанных композициях предпочтительно находится в диапазоне от 5 до 30 мг на 1 г или 1 мл композиции. В соответствии с настоящим изобретением цитиколин предпочтительно используют при концентрации на единичную дозу от приблизительно 0,0035 мкг до приблизительно 1,5 мг/сутки. Термин "единичная доза" означает дозу, которую вводят больному в каждый момент времени, как поделенную на несколько введений в течение суток, так и один раз в сутки, и с интервалами в несколько суток. Описываемые в настоящем документе композиции могут содержать, кроме цитиколина, другое активное действующее вещество для местного применения в лечении глаукомы, например местные противогипертензивные лекарственные средства. Указанные композиции для местного применения могут быть в любой форме, которую специалист в данной области считает подходящей для нанесения непосредственно на поверхность глаза, например, в виде раствора, мази, суспензии, глазных капель, геля, крема, пены, спрея, мази. Глазные капли могут содержать соли, такие как моногидрат одноосновного фосфата натрия, додекагидрат двухосновного фосфата натрия, хлорид натрия или их комбинация, предпочтительно это может быть физиологический раствор с 0,9% NaCl, при физиологическом pH (pH 7,0-7,4) и физиологической осмоляльности (280-300 мОсм/кг). Согласно предпочтительному варианту осуществления глазные капли содержат цитиколин от 0,5 до 3% (% p/p), предпочтительно 2%. Настоящее описание также относится к способу лечения глаукомы, предусматривающему введение эффективных количеств композиции, описываемой в настоящем документе, больным, нуждающимся в этом. В способе лечения точная дозировка и частота введения композиций будут зависеть от конкретной тяжести состояния, подлежащего лечению, от возраста, массы и общего физического состояния конкретного больного, как это хорошо известно специалистам в данной области. Некоторые эффективные дозы, которые можно вводить, упоминаются ниже, их можно вводить в виде единичной дозы, составляющей от приблизительно 0,0035 мкг до приблизительно 1,5 мг/сутки, необязательно в комбинации с одним или несколькими соединениями для лечения глаукомы, такими как, например, местные противогипертензивные лекарственные средства, при этом их единичная доза может составлять приблизительно 100%, приблизительно 90%, приблизительно 80%, приблизительно 70%, приблизительно 60%, приблизительно 50%, приблизительно 40%, приблизительно 30% или меньше по отношению к единичным дозам, традиционно используемым в терапии глаукомы.

Настоящее изобретение также относится к способу получения описываемых в настоящем документе офтальмологических композиций, предусматривающему следующие стадии:

- a) смешивание солюбилизированных липидов с цитиколином;
- b) концентрация смеси путем выпаривания;
- c) регидратация смеси, концентрированной на стадии b), в водный раствор;

с) подача смеси стадии б) на экструзию высокого давления;
при этом способ может предусматривать дополнительную стадию стерилизации посредством фильтрования через 0,2-микронный фильтр.

Далее настоящее изобретение будет описано подробно в следующих примерах, которые приводятся исключительно в иллюстративных целях без ограничения объема обеспечиваемой защиты.

Примеры

Пример 1. Формула А.

Гидрогенизированные липосомы/2,0% цитиколина/0,075% гиалуроновой кислоты

Процентный состав композиции		
Сырьевые материалы	% р/р	
Мононатриевая соль цитиколина	2,000	Активное действующее вещество
Фосфолипиды 90Н	2,000	Гидрогенизированные фосфолипиды, очень устойчивые к окислению, белого цвета
Додекагидрат двухосновного фосфата натрия	0,685	Буферная система
Дегидрат одноосновного фосфата натрия	0,225	Буферная система
Хлорид натрия	0,246	Модулятор изотоничности
Натриевая соль гиалуроновой кислоты	0,075	Мукоадгезивный загуститель
Вода, сколько требуется до	100	

Свойство состава		
	Приемлемые пределы	Результаты
рН	7-7,4	7,19
Осмоляльность (мОсмоль/кг)	280-300	289
Средний диаметр (мкм)	< 0,2	< 0,2
Стерилизация посредством фильтрования через 0,2-микронный фильтр	Да, соответствует	

Пример 2. Формула В.

Гидрогенизированные липосомы с 2,0% стеариламина/цитиколина/0,075% гиалуроновой кислоты

Процентный состав композиции		
Сырьевые материалы	% р/р	
Мононатриевая соль цитиколина	2,000	Активное действующее вещество
Фосфолипиды 90Н	2,000	Гидрогенизированные фосфолипиды, очень устойчивые к окислению, белого цвета
Стеариламин	0,005	Положительно заряженный модулятор

Додекагидрат двухосновного фосфата натрия	0,685	Буферная система
Дегидрат одноосновного фосфата натрия	0,225	Буферная система
Хлорид натрия	0,246	Модулятор изотоничности
Натриевая соль гиалуроновой кислоты	0,075	Мукоадгезивный загуститель
Вода, сколько требуется до	100	

Свойство состава		
	Приемлемые пределы	Результаты
pH	7-7,4	7,19
Осмоляльность (мОсмоль/кг)	280-300	289
Средний диаметр (мкм)	< 0,2	< 0,2
Стерилизация посредством фильтрования через 0,2-микронный фильтр	Да, соответствует	

Пример 3. Получение композиции, содержащей цитиколин, заключенный в липосомы.

В стеклянной колбе липиды (фосфолипиды 90Н) и измельченное активное действующее вещество, т.е. цитиколин, растворяли в смеси органических растворителей. Затем раствор выпаривали в вакууме посредством ротационного испарителя до образования пленки, которую при образовании далее оставляли под вакуумом для удаления последних следов растворителей. Затем липидную пленку регидратировали с помощью подходящего раствора (воды, буфера и т.д.). Затем смесь перемешивали до однородности без осадков. Затем осуществляли образование многослойных везикул (MLV). Смесь фосфолипидов и активного действующего вещества после гидратации и надлежащего смешивания подвергали экструзии высокого давления, что вызывало образование липосом и уменьшение их размеров. Число экструзионных циклов модифицировало размеры липосом, которые затем могли достигать размера, равного 200 нм или меньше, что позволяло стерилизовать липосомы посредством фильтрования через 0,2-микронный фильтр.

Экспериментальные данные.

Для экспериментальной группы использовали 12 животных для соответствующего статистического контроля результатов (среднее, стандартное отклонение и значимость).

Используемое число животных после статистической оценки является минимальным числом, из которого можно получить статистические данные. В данном исследовании использовали самцов мышей линии Wistar-Кюото согласно предварительным экспериментам, выполненным с помощью экспериментальной группы.

Животных содержали и подвергали манипуляциям в помещении, подходящем для содержания животных в оптимальных условиях (температура, влажность, вентиляция, гигиенические условия). В исследовании использовали состав в растворе для офтальмологического применения, состоящий из 200-мм липосом, включающих в себя 2% натриевой соли цитиколина. В частности, композиция препарата является следующей (в г/100 г раствора):

натриевая соль цитиколина - 2,0,
 фосфолипиды 90Н - 2,0,
 дигидрат двухосновного фосфата натрия - 0,685,
 дигидрат одноосновного фосфата натрия - 0,225,
 хлорид натрия - 0,246.

Эксперимент выполняли на 12 самцах мышей (масса каждой мыши составляла приблизительно 250 г), поделенных следующим образом:

- 4 мышей обрабатывали липосомами в оба глаза (мыши 1-2-3-4);
- 4 мышей обрабатывали липосомами только в правый глаз (5-6-7-8);
- 4 контрольных мыши (мыши 9-10-11-12).

Обработку обеспечивали капельным введением 2 г раствора липосом дважды в сутки в течение трех суток. На четвертые сутки после умерщвления животных их глаза собирали, промывали в физиологическом растворе и держали на льду следующим образом:

- оба целых глаза мышей 1-2-3-4 в растворе PBS;
- целый правый глаз (RE) мышей 5-6-7-8, обработанный раствором PBS, отделяли от левого глаза (LE) при погружении в PBS;
- оба целых глаза мышей 9-10-11-12 в растворе PBS.

Кроме того, у каждого животного брали образец эндокардиальной крови после общей анестезии как до, так и после обработки, прямо перед умерщвлением, путем использования тестовой пробирки с EDTA;

в каждом образце для каждого животного выполняли анализ крови и определяли наличие цитиколина.

В лаборатории с системой вакуумного всасывания, подключенной к шприцу объемом 100 мкл, отбирали стекловидное тело, разбавляли 50 мкл раствора 0,6М перхлорной кислоты для удаления возможно присутствующих белков и доводили до конечного объема 150 мкл. Затем образец нейтрализовали карбонатом калия и обрабатывали 150 мкл хлороформа для удаления возможных следов липидных веществ.

После экстракции и последующего центрифугирования при 13000 об/мин в течение 5 мин при 5°C отбирали надосадочную жидкость и вводили в систему HPLC, оснащенную ультрафиолетовым детектором Diode Array и хроматографической колонкой C18 - Kromasil 250×4,6 мм с частицами 5 мкм. Конечно, все образцы, даже контроли, подвергали одинаковой обработке перед анализом в HPLC.

Что касается крови, то после проведения анализа крови 500 мкл суспензии депротенизировали перхлорной кислотой, нейтрализовали и экстрагировали хлороформом и после центрифугирования при 13000 об/мин в течение 5 мин анализировали в HPLC.

Результаты.

Мышей обрабатывали в течение 3 суток липосомным составом местным путем. Для определения эталонного стандарта определяли характеристики 2% суспензии цитиколина (концентрация, масса/объем) с помощью HPLC перед обработкой; результаты представлены на фиг. 1 как для профиля элюирования HPLC (фиг. 1А), так и для спектра поглощения (фиг. 1В). На основе таких элементов определяли количество цитиколина, находящегося как в стекловидном теле, так и в крови.

В конце обработки ни у одного из животных не было аномалий поведения или кожных или глазных системных поражений.

Полученные результаты показали, что

1) цитиколин присутствует при средней концентрации (масса/объем) 0,065 г ($\pm 0,01$)% (что соответствует 13% от количества, применяемого местно), только в стекловидном теле из глаз, обработанных местным путем, тогда как в стекловидном теле из необработанных глаз не было никаких следов цитиколина (фиг. 2);

2) количество цитиколина, находящегося в крови, намного ниже, чем количество, находящееся в стекловидном теле, и трудно определить его концентрацию (масса/объем) (что дает в результате приблизительно 0,01 г ($\pm 0,002$)%), поскольку в некоторых случаях это количество ниже чувствительности обнаружения системы.

В заключение следует отметить, что глазные капли в липосомном составе способны в большей степени проникать в стекловидное тело по сравнению с тем, что наблюдается при введении в растворе (Parrisi et al., 2015; Roberti et al., 2015) (с достижением концентрации (масса/объем) приблизительно 0,07 г ($\pm 0,01$)% (на глазном уровне это высокая концентрация).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Офтальмологическая композиция для местного введения, содержащая липосомы, отличающаяся тем, что указанные липосомы включают в себя цитиколин или его соли, и при этом указанная композиция предназначена для лечения глаукомы.

2. Композиция по п.1, в которой указанные липосомы содержат двойной слой фосфолипидов и водное ядро или состоят из таковых, и/или в которой указанные липосомы состоят из гидрогенизированных фосфолипидов, предпочтительно фосфолипидов 90Н.

3. Композиция по любому из пп.1, 2, дополнительно содержащая гиалуроновую кислоту и/или стеариламин.

4. Композиция по любому из пп.1-3, в которой концентрация цитиколина составляет от 0,5 до 3 мас.%, предпочтительно 2 мас.%.

5. Композиция по любому из пп.1-4 в форме, выбранной из раствора, суспензии, глазных капель, геля, крема, пены, аэрозоля, мази.

6. Композиция по любому из пп.1-6 с рН от 7 до 7,4 и осмоляльностью от 280 до 300 мОсм/кг, и/или в которой указанные липосомы имеют размер от 25 нм до 1 мкм, предпочтительно от 25 до 200 нм.

7. Композиция по любому из пп.1-6, дополнительно содержащая одно или несколько активных действующих веществ для местного применения в лечении глаукомы, предпочтительно местных противогипертензивных лекарственных средств.

8. Композиция по любому из пп.1-7 без хлорида бензалкония (ВАК).

9. Офтальмологическая композиция для местного введения, содержащая липосомы и гиалуроновую кислоту и/или стеариламин, отличающаяся тем, что указанные липосомы включают в себя цитиколин или его соли, при этом указанная композиция предназначена для лечения глаукомы.

10. Композиция по п.9, в которой указанные липосомы содержат двойной слой фосфолипидов и водное ядро или состоят из таковых, и/или в которой указанные липосомы состоят из гидрогенизированных фосфолипидов, предпочтительно фосфолипидов 90Н.

11. Композиция по любому из пп.9 или 10 без хлорида бензалкония (ВАК).

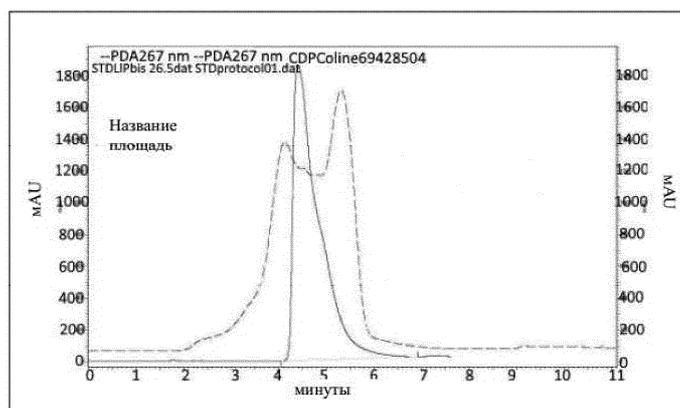
12. Композиция по любому из пп.9-11, в которой концентрация цитиколина составляет от 0,5 до 3 мас.%, предпочтительно 2 мас.%

13. Композиция по любому из пп.9-12 в форме, выбранной из раствора, суспензии, глазных капель, геля, крема, пены, аэрозоля, мази.

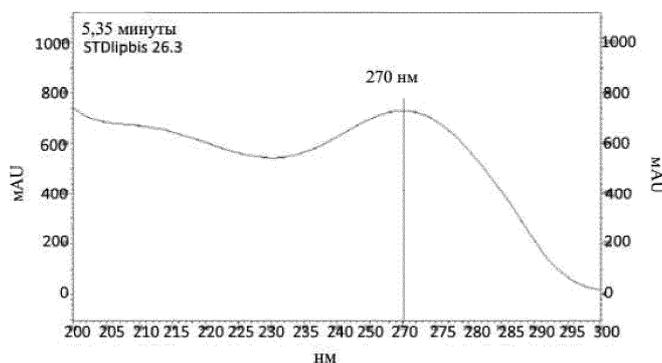
14. Композиция по любому из пп.9-13 с pH от 7 до 7,4 и осмоляльностью от 280 до 300 мОсм/кг, и/или в которой указанные липосомы имеют размер от 25 нм до 1 мкм, предпочтительно от 25 до 200 нм.

15. Композиция по любому из пп.9-14, дополнительно содержащая одно или несколько активных действующих веществ для местного применения в лечении глаукомы.

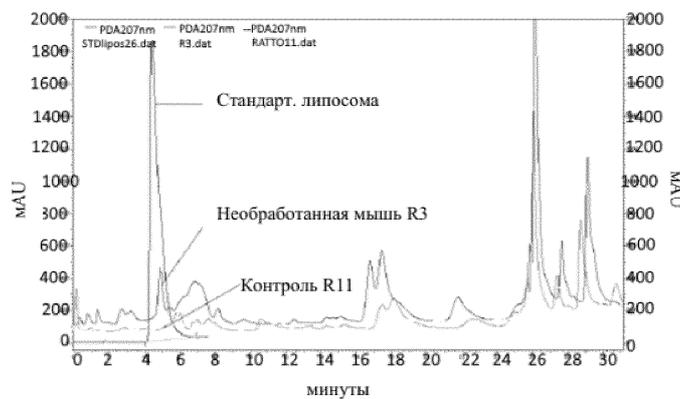
16. Композиция для применения по п.7 или 15, в которой указанные лекарственные средства представляют собой местные противогипертензивные лекарственные средства.



Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2