

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041767**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.30

(21) Номер заявки
201992234

(22) Дата подачи заявки
2018.03.22

(51) Int. Cl. **A61K 31/439** (2006.01)
A61P 27/10 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ТИОТРОПИЯ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ МИОПИИ, ЛЕЧЕНИЯ МИОПИИ И/ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МИОПИИ

(31) **10201702378S**

(32) **2017.03.23**

(33) **SG**

(43) **2020.02.05**

(86) **PCT/JP2018/011361**

(87) **WO 2018/174149 2018.09.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СИНГАПУР ХЕЛТ СЕРВИСИЗ
ПТЕ ЛТД (SG); САНТЕН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:
**Тан Тианг Хви Дональд, Бойерман
Роджер Вилмер, Сав Сеанг-Мей,
Упадхияй Арадхана (SG), Като
Масатомо, Инаба Такааки (JP)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2009045172**

BARNES, Peter J et al., TIOTROPIUM BROMIDE (Ba679BR), A NOVEL LONG-ACTING MUSCARINIC ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISEASE, Life Sciences, 1995, Vol.56, Nos.11/12, pp.853-859, the whole document, especially summary
LUFT, W. Alana et al., Variable Effects of Previously Untested Muscarinic Receptor Antagonists on Experimental Myopia, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2003.03, Vol.44, No.3, pp.1330-1338, the whole document, especially abstract, tables 1-4

BARATHI, Veluchamy A. et al., Muscarinic cholinergic receptor(M2)plays a crucial role in the development of myopia in mice, Disease Models & Mechanisms, Vol.6, 2013, pp.1146-1158, DOI:10.1242/dmm.010967, the whole document, especially summary, p.8 right-hand column second paragraph

WO-A1-1996013262

MITCHELSON, Frederick, Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists: Effects on Ocular Function, Handbook of Experimental Pharmacology 208 Muscarinic Receptors, 2012, pp.263-298, ISSN 0171-2004 <DOI:10.1007/978-3-642-23274-9>, especially '2.Iris Sphincter', '19.Myopia'

(57) Настоящее изобретение относится к применению тиотропия или его соли или его гидрата для изготовления средства для предупреждения миопии, лечения миопии и/или предупреждения прогрессирования миопии, где средство сформулировано в виде глазных капель и содержит стерильную очищенную воду, а pH средства находится в диапазоне от 2 до 8. Настоящее изобретение также относится к применению тиотропия или его соли или его гидрата для изготовления средства для подавления удлинения оптической оси глаза, где средство сформулировано в виде глазных капель и содержит стерильную очищенную воду, а pH агента находится в диапазоне от 2 до 8.

B1**041767****041767****B1**

Область техники

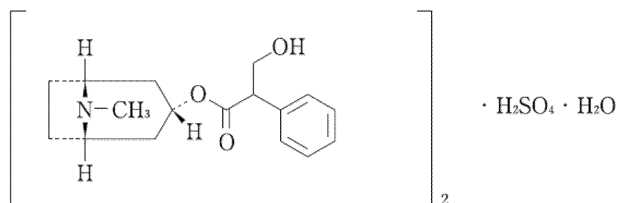
Настоящее изобретение относится к применению тиотропия или его соли или его гидрата для изготовления средства для предупреждения миопии, лечения миопии и/или предупреждения прогрессирования миопии.

Уровень техники

Миопия представляет собой форму аметропии, которая является патологией, вследствие которой зрение размывается, потому что свет с большого расстояния, попадающий в глаза, создает изображение перед сетчаткой. В случае если сила преломления роговицы/хрусталика слишком велика, когда человек смотрит вдаль, изображение фокусируется не на сетчатке, а перед сетчаткой. Такая миопия называется рефракционной миопией. С другой стороны, в случае если длина оптической оси глаза, равная длине между роговицей и сетчаткой, увеличена, т.е. длиннее, чем обычно, когда человек смотрит вдаль, изображение сфокусировано не на сетчатке, а перед сетчаткой, толщина хрусталика уменьшается. Такая миопия называется осевой миопией. Развитие миопии в раннем возрасте или быстрое прогрессирование миопии может привести к миопии высокой степени у взрослого человека с сопутствующими визуальными инвалидизирующими поражениями при патологической миопии. Для профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения прогрессирования миопии были предприняты различные исследования, основанные на хирургии, ношении оптики или лекарственной терапии.

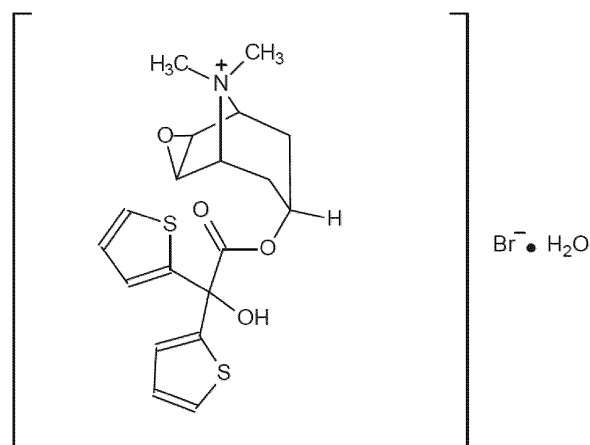
Атропин известен в виде его сульфат гидратной формы, показанной ниже, которая оказывает профилактическое действие на прогрессирование миопии путем уменьшения осевого удлинения (патентная литература 1). Тем не менее, атропин обладает значительным дозозависимым мидриатическим действием, что может привести к непереносимому ослеплению и светобоязни, потере глубины фокуса и потенциально допускает попадание большего количества ультрафиолета в глаза. Атропин также снижает нормальную аккомодацию дозозависимым образом, что может привести к ухудшению зрения на близком расстоянии. Эти побочные эффекты уменьшают клиническую эффективность использования высоких концентраций атропина в клинических условиях, хотя было показано, что низкие дозы атропина все еще эффективны в уменьшения осевого удлинения, но с меньшим мидриазом и нарушением аккомодации.

Химическая формула 1



В то же время тиотропий, в частности тиотропия бромид гидрат (далее "тиотропия бромид гидрат" может также называться просто "тиотропий"), представляет собой соединение, представленное следующей химической формулой, которое продается в качестве жидкого состава для ингаляции (Спирива, (SpirivaTM)), который может облегчить различные симптомы, связанные с обструктивным заболеванием дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Химическая формула 2



В патентной литературе 2 раскрыт состав для ингаляций, включающий тиотропий, для лечения ХОБЛ и астмы. Однако не сообщалось об эффекте тиотропия при местном глазном введении, в частности о таком его эффекте как профилактика миопии, лечение миопии и/или предотвращение прогрессирования миопии.

Список цитируемой литературы

Патентная литература.

Патентная литература 1 WO 2012/161655.

Патентная литература 2 WO 2002/030389.

Сущность изобретения

Техническая задача.

Цель настоящего изобретения может состоять в том, чтобы найти новое соединение, полезное для профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения прогрессирования миопии. Кроме того, цель настоящего изобретения может состоять в том, чтобы найти новое соединение, полезное для профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения прогрессирования миопии с уменьшенными побочными эффектами, обусловленными мидриатическим действием.

Решение задач.

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования для решения вышеупомянутой задачи и обнаружили, что тиотропий, который используется для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), может подавлять удлинение оптической оси глаза, и таким образом тиотропий является полезным для профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения прогрессирования миопии. Кроме того, авторы настоящего изобретения также обнаружили, что тиотропий обладает эффектом, подавляющим удлинение оптической оси глаза, даже в гораздо более низкой дозе, чем атропин, и, кроме того, обладает более низким мидриатическим действием, которое является побочным эффектом, чем атропин. На основании новых результатов настоящее изобретение было завершено.

Настоящее изобретение может относиться к следующему.

Пункт 1. Применение тиотропия или его соли или его гидрата для изготовления средства для предупреждения миопии, лечения миопии и/или предупреждения прогрессирования миопии, где средство сформулировано в виде глазных капель и содержит стерильную очищенную воду, а pH средства находится в диапазоне от 2 до 8.

Пункт 2. Применение по п.1, отличающееся тем, что средство по существу не обладает мидриатическим действием.

Пункт 3. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или его гидрата в средстве составляет от примерно 0,000001 до примерно 5% (мас./об.).

Пункт 4. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или его гидрата в средстве составляет от примерно 0,00001 до примерно 2% (мас./об.).

Пункт 5. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или гидрата в средстве составляет от примерно 0,0001 до примерно 2% (мас./об.).

Пункт 6. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или гидрата в средстве составляет от примерно 0,0001 до примерно 1% (мас./об.).

Пункт 7. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или гидрата в средстве составляет от примерно 0,0001 до примерно 0,1% (мас./об.).

Пункт 8. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или гидрата в средстве составляет от примерно 0,0001 до примерно 0,01% (мас./об.).

Пункт 9. Применение по любому из пп.1-8, где средство предназначено для местного офтальмологического введения.

Пункт 10. Применение по п.9, где местное офтальмологическое введение представляет собой инстилляционное введение.

Пункт 11. Применение по любому из пп.1-10, где тиотропий или его соль или его гидрат представляет собой тиотропия бромид гидрат.

Пункт 12. Применение тиотропия или его соли или его гидрата для изготовления средства для подавления удлинения оптической оси глаза, где средство сформулировано в виде глазных капель и содержит стерильную очищенную воду, а pH агента находится в диапазоне от 2 до 8.

Эффект изобретения.

Как показано в приведенных ниже результатах проведенных экспериментальных исследований, было продемонстрировано, что тиотропий может подавлять удлинения оптической оси глаза более эффективно, чем атропин. Таким образом, предполагается, что тиотропий является полезным в качестве более сильнодействующего средства для профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения прогрессирования миопии, чем атропин. Кроме того, было также продемонстрировано, что тиотропий обладает эффектом подавления удлинения оптической оси глаза, даже в гораздо более низкой дозе, чем атропин, и, кроме того, обладает более низким мидриатическим действием, которое является побочным эффектом, чем атропин, и, следовательно, тиотропий, как ожидается, станет целесообразным средством для профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения прогрессирования миопии с уменьшенными побочными эффектами, нарушающими повседневную жизнь из-за мидриатического эффекта и/или нарушения аккомодации.

Описание вариантов осуществления

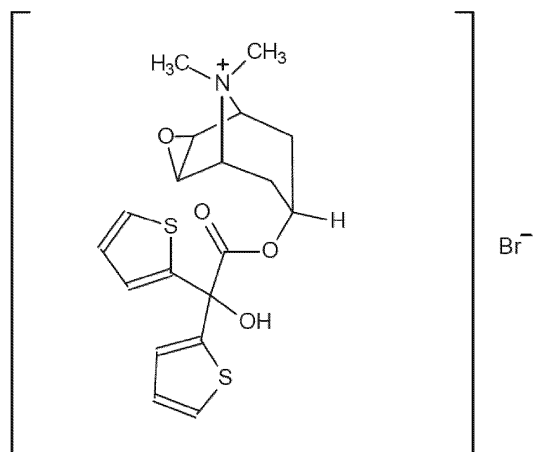
Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения подробно описаны ниже.

"Средство для предупреждения миопии, лечения миопии и/или предупреждения прогрессирования миопии", используемое в настоящем описании, включает тиотропий или его соль, или его гидрат в качестве активного ингредиента.

"Соль тиотропия", используемая в настоящем описании, не ограничена, если она представляет собой соль с фармацевтически приемлемым анионом. Например, соль включает соль с гидроксид-ионом; соль с анионом неорганической кислоты, таким как нитрат, сульфат и фосфат; соль с анионом органической кислоты, таким как ацетат, фумарат, малеат, сукцинат, цитрат, тартрат, адипат, глюконат, глюкогептонат, глюкуронат, терефталат, метансульфонат, лактат, гиппурат, 1,2-этандисульфонат, изетионат, лактобионат, олеинат, памоат, полигалактуронат, стеарат, таннат, трифторметансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, лаурилсульфат, метилсульфат, нафталинсульфонат и сульфосалицилат; и соль с ионом галогена, таким как ион брома, ион фтора, ион хлора и ион йода. В настоящем изобретении особенно предпочтительной солью тиотропия является соль с ионом брома.

Химическое название "тиотропий бромид" представляет собой (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло [3.3.1.0^{2,4}]нонан бромид, химическая структура которого показана ниже.

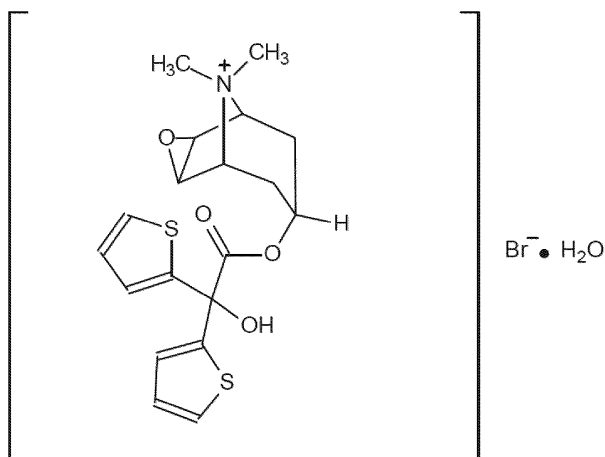
Химическая формула 3



И "тиотропий или его соль" может быть в форме гидрата или в форме сольвата. Предпочтительным его гидратом является моногидрат.

Химическое название "тиотропий бромид гидрата" представляет собой (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан бромид моногидрат, химическая структура которого показана ниже.

Химическая формула 4



Когда "тиотропий или его соль или его гидрат" представляет собой геометрический изомер или оптический изомер, настоящее изобретение охватывает эти изомеры. И когда "тиотропий или его соль или его гидрат" имеет протон таутомер, настоящее изобретение также охватывает такой таутомер или его соль.

Когда "тиотропий или его соль или его гидрат" имеет полиморфизм и группу полиморфизма (система полиморфизма), настоящее изобретение также охватывает этот полиморфизм и группу полиморфизма (система полиморфизма). Группа полиморфизма (система полиморфизма), используемая в настоящем описании, означает кристаллическую форму на соответствующих стадиях и весь ход, когда кристаллическая форма изменяется с условиями и состояниями получения, кристаллизации, консервации и т.п.

"Тиотропий или его соль или его гидрат" можно получить обычным способом или также можно получить в виде коммерчески доступного продукта. Например, тиотропия бромид гидрат коммерчески доступен от компании AvaChem Corp (код продукта: 2984H).

Концентрация "тиотропия или его соли или его гидрата", используемого в настоящем описании, конкретно не ограничена, но она может составлять, например, 0,000001-5% (мас./об.), и 0,00001-2% (мас./об.), предпочтительно 0,0001-2% (мас./об.), и 0,0001-1% (мас./об.), более предпочтительно 0,0001-0,1% (мас./об.), наиболее предпочтительно 0,0001-0,01% (мас./об.), в случае глазных капель.

Концентрация "тиотропия или его соли или его гидрата", используемая в настоящем описании, может означать концентрацию свободной формы тиотропия, или концентрацию его соли или его гидрата соли.

Термин "по существу не обладает миопиатическим действием" в настоящем изобретении означает, что средство не обладает миопиатическим действием уровня, мешающего повседневной жизни. Следовательно, даже если миопиатический эффект обнаруживается каким-либо способом измерения, оно интерпретируется как "по существу не имеет миопиатического эффекта", когда пациент, получавший лечение, не испытывает визуальных побочных эффектов слепимости и расширения зрачка, которые нарушают его/ее повседневную жизнь.

"Миопия" в настоящем изобретении определяется как рефракционное состояние нескорректированного глаза, когда лучи света сходятся перед сетчаткой глаза. "Миопия" в настоящем изобретении включает все известные классификации и определения миопии, включая осевую миопию, рефракционную миопию, патологическую миопию, простую миопию, экстремальную миопию, тяжелую миопию, сильную миопию, умеренную миопию и легкую миопию.

"Средство для предупреждения миопии, лечения миопии и/или предупреждения прогрессирования миопии", используемое в настоящем описании, включает средство для предупреждения рефракционной миопии, лечения рефракционной миопии и/или предупреждения развития рефракционной миопии и средство для предупреждения осевой миопии, лечения осевой миопии и/или предупреждения развития осевой миопии, предпочтительно, средство для предупреждения осевой миопии, лечения осевой миопии и/или предупреждения прогрессирования осевой миопии. Термин "предупреждение прогрессирования миопии", используемый в настоящем описании, может означать замедление прогрессирования миопии или уменьшение прогрессирования миопии. Термин "предупреждение миопии", используемый в настоящем описании, может означать предупреждение начала миопии или задержку начала миопии.

Как показано в результатах проведенных экспериментальных исследований, упомянутых ниже, тиотропий может подавлять удлинение оптической оси глаза, и, следовательно, настоящее изобретение также может включать средство для подавления удлинения оптической оси глаза, включающее тиотропий или его соль или его гидрат в качестве активного ингредиента.

"Тиотропий или его соль или его гидрат" в настоящем изобретении предпочтительно используют для профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения прогрессирования миопии, в частности, более предпочтительно, для профилактики миопии у детей школьного возраста или у подростков или взрослых с прогрессированием миопии и/или для предотвращения прогрессирования миопии у детей школьного возраста или у подростков или взрослых с прогрессированием миопии.

Применение "средства для предупреждения миопии, лечения миопии и/или предупреждения прогрессирования миопии" в настоящем изобретении может варьироваться в зависимости от лекарственной формы; тяжести симптомов; возраста, возраста начала миопии, семейной миопии, массы тела пациента, нуждающегося в этом; усмотрения врача; и т.п. Что касается глазных капель, средство можно вводить в виде глазных капель, например, каждый день до каждую неделю, предпочтительно, каждый день, в количестве 1 до 5 капель каждый раз, предпочтительно от 1 до 3 капель каждый раз, более предпочтительно от 1 до 2 капли каждый раз, наиболее предпочтительно 1 капля каждый раз, с частотой 1-4 раза в день, предпочтительно 1-3 раза в день, более предпочтительно один или два раза в день, особенно предпочтительно один раз в день. Предпочтительно, средство вводят в виде глазных капель каждый день, по 1 капле один раз в день.

В настоящем изобретении тиотропий можно вводить местно, и способ его введения включает местное введение в офтальмологии, включая устойчивую непрерывную доставку в глаз (инстилляционное введение, введение глазной мази, введение в конъюнктивальный мешок, интравитреальное введение, субконъюнктивальное введение, введение в тенонову капсулу и т.п.).

Предпочтительные составы для местного введения тиотропия в глаза включают глазные капли. Средство по настоящему изобретению, включающее тиотропий в качестве активного ингредиента, может быть получено с необязательно необходимыми фармацевтически приемлемыми добавками путем превращения его в лекарственную форму, подходящую для желаемого введения.

Глазные капли могут быть получены с некоторыми необязательными добавками, выбранными, например, из средства, регулирующего тоничность, буферного агента, поверхностно-активного вещества, стабилизирующего агента, консерванта или тому подобного, при необходимости. Уровень pH глазных капель не ограничен, если он находится в приемлемом диапазоне для офтальмологических составов, обычно предпочтительным является диапазон 2-8. Средство, регулирующее тоничность, включает, например, хлорид натрия. Буферный агент включает, например, фосфат натрия и ацетат натрия. Поверхностно-активное вещество включает, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат, полиоксил 40 стеарат и полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло. Стабилизирующий агент включает, например,

цитрат натрия и динатрийэдетат. Консервант включает, например, бензалкония хлорид и парабен.

Когда средство по настоящему изобретению, включающее тиотропий в качестве активного ингредиента, представляет собой глазные капли, средство может включать или не включать консервант.

Когда тиотропий вводят местно в глаза в форме глазных капель, предпочтительно, чтобы глазные капли включали тиотропий в такой концентрации, что мидриатическое эффект по существу не вызывается при местном введении в глаза кролика или глаза мыши. Концентрация составляет, например, менее примерно 5% (мас./об.), менее примерно 4% (мас./об.), менее примерно 3% (мас./об.), менее примерно 2% (мас./об.), менее примерно 1,5% (мас./об.), менее примерно 1% (мас./об.), менее примерно 0,5% (мас./об.), менее примерно 0,2% (мас./об.), менее примерно 0,1% (мас./об.), менее примерно 0,05% (мас./об.), менее примерно 0,01% (мас./об.), менее примерно 0,001% (мас./об.) или менее примерно 0,0001% (мас./об.).

При местном введении тиотропия в глаза в форме глазных капель, предпочтительно, чтобы глазные капли включали тиотропий в такой концентрации, чтобы при местном введении в глаза мыши существенно подавлялось удлинения оптической оси глаза. Концентрация составляет, например, не менее примерно 0,000001% (мас./об.), не менее примерно 0,00001% (мас./об.), не менее примерно 0,0001% (мас./об.), не менее примерно 0,001% (мас./об.), не менее примерно 0,01% (мас./об.), не менее примерно 0,1% (мас./об.), не менее примерно 0,2% (мас./об.), не менее примерно 0,5% (мас./об.) или не менее примерно 1% (мас./об.). Более подробно, концентрация тиотропия не должна ограничиваться до тех пор, пока ее диапазон находится в пределах 0,000001 - примерно 5% (мас./об.), который включает, например, предпочтительно примерно 0,00001 - примерно 2% (мас./об.), примерно 0,00001 - примерно 1% (мас./об.), примерно 0,00001 - примерно 0,1% (мас./об.), примерно 0,00001 - примерно 0,01% (мас./об.), примерно 0,0001 - примерно 2% (мас./об.), примерно 0,0001 - примерно 1% (мас./об.), примерно 0,0001 - примерно 0,1% (мас./об.), примерно 0,0001 - примерно 0,01% (мас./об.), примерно 0,001 - примерно 2% (мас./об.), примерно 0,001 - примерно 1% (мас./об.), примерно 0,001 - примерно 0,1% (мас./об.), примерно 0,001 - примерно 0,01% (мас./об.), примерно 0,01 - примерно 2% (мас./об.), примерно 0,01 - примерно 1% (мас./об.), или примерно 0,01 - примерно 0,1% (мас./об.); более предпочтительно примерно 0,00001 - примерно 2% (мас./об.); намного более предпочтительно примерно 0,0001 - примерно 2% (мас./об.); наиболее предпочтительно примерно 0,0001 - примерно 1% (мас./об.); наиболее предпочтительно примерно 0,0001 - примерно 0,1% (мас./об.); и особенно примерно 0,0001 - примерно 0,01% (мас./об.). "Примерно", указанное выше, означает диапазон погрешности 5%.

Примеры

Приведены результаты каждого анализа и примеры составов, которые показаны для того, чтобы облегчить понимание настоящего изобретения, но не должны ограничиваться ими.

Анализ 1. Анализ на супрессию удлинения оптической оси глаза на модели миопии у цыплят.

Получение тестируемого образца.

Тиотропия бромид гидрат растворяли в физиологическом растворе для получения 0,1 и 10 мМ растворов тиотропия.

И атропина сульфат гидрат растворяли в физиологическом растворе для получения 100 мМ раствора атропина в качестве эталонного примера.

В качестве контроля использовали физиологический раствор.

Методика анализа и способ введения.

Пробирку диаметром 18 мм отрезали на уровне 10 мм от дна, и отрезной круг отрезанной нижней части приклеивали к плоской резиновой прокладке с помощью клеящего вещества для получения линзы (очки). Были получены цыплята 7-дневного возраста (белый леггорн), и полученные очки прикрепляли к правому глазу каждого цыпленка с помощью клеящего вещества, чтобы индуцировать миопию у цыплят. Левый глаз цыплят был их контролем.

Каждой из групп введения тиотропия интравитреально вводили по 20 мкл каждого полученного раствора тиотропия в день фиксации очков (на 0-й день), на 2-й день и на 4-й день. Аналогично процедуре в группах введения тиотропия, 20 мкл раствора атропина интравитреально вводили группе введения атропина, и 20 мкл физиологического раствора вводили интравитреально контрольной группе. Во всех группах вводили интравитреально 20 мкл физиологического раствора в левый глаз каждого птенца в день 0, день 2 и день 4.

Птенцов выращивали в нормальных условиях выращивания.

Оценка.

На 6-й день после индукции миопии измеряли длину оптической оси правого и левого глазных яблок с помощью ультразвукового аппарата для измерения осевой длины ECHOSCAN US-500 (NIDEK CO., LTD.) (A-scan). Разность длин оптической оси глаза и степень подавления удлинения оптической оси глаза рассчитывали по следующим формулам.

Разность длин оптической оси глаза (мм) =
[длина оптической оси (мм) правого глаза] - [длина оптической
оси (мм) левого глаза]

Степень подавления удлинения оптической оси глаза (%) =
(1 - ([Разность длин оптической оси глаза в группе введения
лекарственного средства] / [Разность длин оптической оси глаза в
контрольной группе])) × 100

Результат анализа.

Степени подавления удлинения оптической оси глаза в группе введения тиотропия и группе введения атропина показана в табл. 1. ">100" в табл. 1 означает, что степень подавления превышает 100%.

Таблица 1

Группа введения лекарственного средства	Степень подавления (%)
0,1 мМ тиотропия	45
10 мМ тиотропия	>100
100 мМ атропина	83

Степень подавления в группе введения 100 мМ атропина, включая лекарственное средство с высокой концентрацией, составила 83%. При этом степень подавления в группе введения 0,1 мМ тиотропия составила 45%, хотя его концентрация составляла одну тысячную от концентрации атропина. И степень подавления в группе введения 10 мМ тиотропия составляла более 100%, хотя его концентрация составляет одну десятую от концентрации атропина.

Обсуждение.

Как ясно показано в табл. 1, было обнаружено, что тиотропий может подавлять удлинение оптической оси более эффективно, чем атропин. Таким образом, считается, что тиотропий является полезным в качестве более сильнодействующего средства для профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения прогрессирования миопии, чем атропин.

Анализ 2. Анализ на супрессию удлинения оптической оси глаза на мышинной модели миопии.

Получение тестируемого образца.

Тиотропия бромид гидрат и глицерин растворяли в воде для инъекций с получением 0,0001% (мас./об.) и 0,01% (мас./об.) офтальмологических растворов тиотропия без корректировки pH.

Аналогичным образом атропина сульфат гидрат и глицерин растворяли в воде для инъекций с получением 0,1% (мас./об.) офтальмологического раствора атропина без корректировки pH.

Носитель (контроль) представлял собой изотоническую воду, которую получали с водой для инъекций и глицерином.

Методика анализа.

Мышиная модель экспериментальной миопии.

Модель миопии, индуцированной очковой линзой, создавали путем помещения жесткой линзы -15D на правый глаз мышей (C57BL/6J), который служил в качестве экспериментального глаза, в постнатальные дни 18. Вкратце, линзу -15D приклеивали к кольцу (с 8 мм базовой кривизной) липучки. Затем эту сопряженную часть прикрепляли к липучке, которая ранее была приклеена к волосам вокруг правого экспериментального глаза с использованием цианоакрилата. Между задней частью линзы и передней поверхностью роговицы существовал воздушный зазор 1,5 мм.

Способы биометрии глаза.

Биометрию глаза, такую как измерение длины оптической оси, выполняли с использованием оптической низкокогерентной интерферометрии in vivo (OLCI-AcMaster). Длину оптической оси измеряли в постнатальные дни 33 и 61.

Коэффициент подавления удлинения оптической оси глаза в каждом примере рассчитывали по следующему уравнению.

Средние значения изменения длины оптической оси (мкм) = [длина
оптической оси на день 61] - [длина оптической оси на день 33]

Степень подавления (%) удлинения оптической оси глаза =
(1 - ([Изменения длин оптической оси в группе введения
лекарственного средства или в группе без линз] / [Изменения длин
оптической оси в группе введения носителя])) × 100

Лечение лекарственным средством.

Тиотропий (при 0,0001 или 0,01%) или атропин (при 0,1%) вводили один раз в постнатальные дни с 33 дня до 61 день в модели миопии, вызванной очковой линзой. 7 мкл каждого лекарственного средства вводили местно в правый глаз в тусклом красном свете каждый день.

Группы	N		Линза
Линза с носителем	7	R	+
		L	-
Линза с 0,0001% тиотропия	7	R	+
		L	-
Линза с 0,01% тиотропия	7	R	+
		L	-
Линза с 0,1% атропина	7	R	+
		L	-
Нет линз ("наивный")	7	R	-
		L	-

Результат анализа.

Средние значения и степень подавления удлинения оптической оси глаза в группе введения тиотропия и группе введения атропина показаны в табл. 2.

Таблица 2. Средние значения изменения длины оптической оси и рассчитанные степени подавления

	Среднее (мкм)	Степень подавления (%)
Носитель	158,31	0
0,0001% тиотропий	135,84	14,20
0,01% тиотропий	112,95	28,66
0,1% атропин	111,61	29,50
Нет линз ("наивный")	136,44	13,82

Обсуждение.

Степень подавления удлинения оптической оси глаза в группе 0,1% атропина составила 29,50%. С другой стороны, группа 0,01% тиотропия, которая составляла одну десятую от концентрации в группе атропина, демонстрировала тот же уровень степени подавления, что и группа 0,1% атропина. Кроме того, в группе 0,001% тиотропия уровень подавления был таким же, как в нормальной группе (без линзы), что указывает на то, что она может в достаточной степени подавлять удлинение оптической оси глаза.

Как уже упоминалось выше, было обнаружено, что тиотропий может подавлять удлинение оптической оси глаза более эффективно, чем атропин, даже путем введения глазных капель. Кроме того, было обнаружено, что тиотропий может подавлять удлинение оптической оси глаза даже в низкой концентрации.

Анализ 3. Оценка мидриатического действия.

Получение тестируемого образца.

Тиотропия бромид гидрат и глицерин растворяли в воде для инъекций с получением 0,01% (мас./об.), 0,1% (мас./об.) и 2% (мас./об.) офтальмологических растворов тиотропия без корректировки pH.

Аналогичным образом атропина сульфат гидрат и глицерин растворяли в воде для инъекций с получением 0,01% (мас./об.) и 0,1% (мас./об.) офтальмологического раствора атропина без корректировки pH.

Методика анализа.

Вводили разовую дозу (5 мкл) каждого полученного офтальмологического раствора в оба глаза мышей (6 глаз 3 мышей на каждый офтальмологический раствор). Перед введением (глазная капля) и через 1, 2, 4 и 24 ч после введения измеряли диаметр каждого зрачка у мышей. Измеренные диаметры зрачков у мышей в каждое время измерения для каждого тестируемого образца усредняли для получения каждого среднего значения в качестве каждого среднего диаметра зрачка. Среди каждого среднего диаметра зрачка в каждый момент измерения самый большой диаметр был определен как максимальный диаметр зрачка. (Результат испытаний) Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

	Диаметр зрачка перед введением (мм)	Максимальный диаметр зрачка (мм)	Время измерения максимального диаметра зрачка (ч)
Контроль	0,36	0,37	24
0,01% тиотропия	0,36	1,24	4
0,1% тиотропия	0,43	2,23	2
2% тиотропия	0,36	2,15	1
0,01% атропина	0,42	1,43	1
0,1% атропина	0,40	1,96	2

Обсуждение.

Табл. 3 показала, что максимальный диаметр зрачка в группе, получавшей офтальмологический раствор 0,01% тиотропия, был меньше, чем в группе, получавшей офтальмологический раствор 0,01% атропина. Кроме того, испытания 1 и 2 показали, что эффект подавления удлинения оптической оси глаза с помощью тиотропия является более эффективным, чем у атропина, и даже низкая концентрация тиотропия проявляет эффект подавления. Таким образом, тиотропий является полезным в качестве средства для предотвращения прогрессирования миопии или лечения миопии, побочный эффект мидриатического действия которого снижен.

Пример состава.

Средства по настоящему изобретению подробно объясняются с помощью примеров состава, но не должны ограничиваться только ими.

Пример состава 1: глазные капли (0,01% (мас./об.)).

в 100 мл	
тиотропия бромид гидрат	0,01 г
хлорид натрия	0,9 г
динатрий гидрофосфат	q.s.
натрия дигидрофосфат	q.s.
регулятор pH	q.s.
стерильная очищенная вода	q.s.

Вышеуказанные глазные капли можно получить путем добавления тиотропия бромид гидрат и других ингредиентов, показанных в приведенной выше таблице, в стерильную очищенную воду и затем в достаточной степени перемешав их. И изменяя количество добавки тиотропия бромид гидрата, можно получить глазные капли, имеющие различные концентрации, например, глазную каплю, имеющую концентрацию 0,00001-2% (мас./об.).

Пример состава 2: инъекция.

в 10 мл	
тиотропия бромид гидрат	10 мг
хлорид натрия	90 мг
полисорбат 80	q.s.
стерильная очищенная вода	q.s.

Вышеуказанную инъекцию можно получить путем добавления тиотропия бромид гидрат и других ингредиентов, показанных в приведенной выше таблице, в стерильную очищенную воду и затем смешивания ее в достаточной степени для растворения или суспендирования каждого ингредиента. И, соответствующим образом изменяя количество добавок тиотропия бромид гидрата и других ингредиентов, показанных в приведенной выше таблице, можно получить инъекции с различными концентрациями, например, инъекцию, содержащую 0,01-200 мг тиотропия бромид гидрата в ее 10 мл. Инъекцию, полученную таким способом, можно вводить в виде инъекции для внутриглазного введения, такой как инъекция для интравитреального введения.

Промышленная применимость.

Тиотропий может подавлять удлинение оптической оси глаза, и тиотропий является полезным для профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения прогрессирования миопии. И предполагается, что тиотропий является средством профилактики миопии, лечения миопии и/или предотвращения

прогрессирования миопии, которое характеризуется тем, что средство по существу не обладает мидриатическим действием и/или уменьшает аккомодацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение тиотропия или его соли или его гидрата для изготовления средства для предупреждения миопии, лечения миопии и/или предупреждения прогрессирования миопии, где средство сформулировано в виде глазных капель и содержит стерильную очищенную воду, а pH средства находится в диапазоне от 2 до 8.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что средство, по существу, не обладает мидриатическим действием.

3. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или его гидрата в средстве составляет от примерно 0,000001 до примерно 5% (мас./об.).

4. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или его гидрата в средстве составляет от примерно 0,00001 до примерно 2% (мас./об.).

5. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или гидрата в средстве составляет от примерно 0,0001 до примерно 2% (мас./об.).

6. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или гидрата в средстве составляет от примерно 0,0001 до примерно 1% (мас./об.).

7. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или гидрата в средстве составляет от примерно 0,0001 до примерно 0,1% (мас./об.).

8. Применение по п.1 или 2, где концентрация тиотропия или его соли или гидрата в средстве составляет от примерно 0,0001 до примерно 0,01% (мас./об.).

9. Применение по любому из пп.1-8, где средство предназначено для местного офтальмологического введения.

10. Применение по п.9, где местное офтальмологическое введение представляет собой инстилляционное введение.

11. Применение по любому из пп.1-10, где тиотропий или его соль или его гидрат представляет собой тиотропия бромид гидрат.

12. Применение тиотропия или его соли или его гидрата для изготовления средства для подавления удлинения оптической оси глаза, где средство сформулировано в виде глазных капель и содержит стерильную очищенную воду, а pH агента находится в диапазоне от 2 до 8.

