



(51) МПК
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011151468/15, 03.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 03.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 05.06.2009 US 61/184,339

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2013 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 10.07.2016 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2008106228 A2, 04.09.2008. GB 2224205 A, 02.05.1990. WO 2004058273 A1, 15.07.2004. UA 36915 U, 10.11.2008. EP 1782801 A1, 09.05.2007. GOTO E et al. Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction. Ophthalmology, 2002, 109(11), p.2030-5, реферат.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 10.01.2012

(86) Заявка РСТ:
 US 2010/037153 (03.06.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2010/141648 (09.12.2010)

Адрес для переписки:
 191002, Санкт-Петербург а/я 5, ООО "Ляпунов и партнеры"

(72) Автор(ы):

ГОР Анурадха В. (US),
 ДЖОРДАН Роберт С. (US),
 КРОК Кевин (US),
 ПУДЖАРА Четан (US)

(73) Патентообладатель(и):

Аллерган, Инк. (US)

(54) ИСКУССТВЕННЫЕ СЛЕЗЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, а именно к офтальмологии, и предназначена для лечения синдрома сухих глаз у человека или других млекопитающих, страдающих от такового. Офтальмологическая композиция содержит масляную смесь, содержащую касторовое масло и льняное масло; карбоксиметилцеллюлозу натрия; полисорбат 80; один или более компонентов для улучшения тоничности, выбранных из группы, состоящей из

глицерина, эритритола и карнитина; Remulen TR-2. При этом смесь касторового масла и льняного масла эмульгирована в водной фазе. В другом воплощении офтальмологическая композиция содержит масляную смесь, состоящую по существу из касторового масла и льняного масла; карбоксиметилцеллюлозу натрия; глицерин; полисорбат 80; Remulen TR-2; карнитин; эритритол; борную кислоту; воду. Также смесь касторового масла и льняного масла

эмульгирована в водной фазе. Использование группы изобретений позволяет повысить эффективность лечения синдрома сухих глаз, устранить проявление дискомфорта при

применении композиции, что достигается за счет улучшения распределения и уменьшения вязкости композиции. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 5 табл., 2 ил., 4 пр.

R U 2 5 8 9 8 3 7 C 2

R U 2 5 8 9 8 3 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2011151468/15, 03.06.2010**(24) Effective date for property rights:
03.06.2010

Priority:

(30) Convention priority:
05.06.2009 US 61/184,339(43) Application published: **20.07.2013** Bull. № 20(45) Date of publication: **10.07.2016** Bull. № 19(85) Commencement of national phase: **10.01.2012**(86) PCT application:
US 2010/037153 (03.06.2010)(87) PCT publication:
WO 2010/141648 (09.12.2010)

Mail address:

191002, Sankt-Peterburg a/ja 5, OOO "Ljapunov i partnery"

(72) Inventor(s):

**GOR Anuradkha V. (US),
DZHORDAN Robert S. (US),
KROK Kevin (US),
PUDZHARA CHetan (US)**

(73) Proprietor(s):

Allergan, Ink. (US)**(54) ARTIFICIAL TEARS AND THERAPEUTIC APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, specifically to ophthalmology, and is intended to treat dry eye syndrome in a human or other mammal suffering from same. Ophthalmic composition contains an oil mixture containing castor oil and linseed oil; sodium carboxymethyl cellulose; polysorbate 80; one or more components for improving tonicity, selected from a group consisting of glycerine, erythritol and carnitine; Pemulen TR-2. Mixture of castor oil and linseed oil is emulsified in aqueous phase. In another embodiment, ophthalmic composition contains an oil

mixture consisting of castor oil and linseed oil; sodium carboxymethyl cellulose; glycerine; polysorbate 80; Pemulen TR-2; carnitine; erythritol; boric acid; water. Mixture of castor oil and linseed oil is also emulsified in aqueous phase.

EFFECT: using group of inventions increases efficiency of treating dry eye syndrome, eliminates manifestation of discomfort when using composition, which is achieved by improving distribution and reduction of viscosity of composition.

8 cl, 5 tbl, 2 dwg, 4 ex

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ

Данная заявка основана на предварительной заявке США No. 61/184339, поданной 5 июня 2009 г., содержание которой в полном объеме включено здесь путем ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение предлагает искусственные слезы, подходящие для лечения синдрома сухих глаз у человека или других млекопитающих, включающие смесь касторового масла с по меньшей мере одним другим маслом, например маслом натурального происхождения (например, оливковое масло, кунжутное масло, кукурузное

ОПИСАНИЕ ИЗВЕСТНОГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

Обычные симптомы кератоконъюнктивита или сухих глаз включают ощущение сухости, жжения, песка в глазах, которое может ухудшаться в течение дня. Симптомы также можно описать как зуд, колючесть, жжение или усталость глаз. Другие симптомы включают боль, покраснение, ощущение стянутости и давление в области за глазами. Повреждение поверхности глаза, возникающее в результате сухости глаз увеличивают дискомфорт и чувствительность к яркому свету, и, как правило, пораженными являются оба глаза.

Поскольку в результате моргания глаз покрывается слезами, симптомы ухудшаются деятельностью, при которой частота моргания снижается из-за необходимости продолжительного использования глаз. Подобная деятельность включает чтение, использование компьютера, вождение или просмотр телевизора. Симптомы усиливаются в ветреных, запыленных или задымленных областях и в помещениях, где используются кондиционеры, вентиляторы или нагреватели. Симптомы менее тяжелы во время прохладной, дождливой или туманной погоды, а также во влажных помещениях. Большинство людей, страдающих синдромом сухих глаз, испытывают несильное раздражение без долговременного эффекта. Однако если состояние оставлено без воздействия или ухудшается, это может привести к осложнениям, приводящим к повреждению глаза и выражающихся в ухудшении зрения или возможной потере зрения.

Состояние сухих глаз в течение продолжительного времени может привести к небольшим истираниям на поверхности глаза. В запущенных случаях эпителий претерпевает патологические изменения, а именно плоскоклеточную метаплазию и потерю бокаловидных клеток иногда вследствие активации направленных Т-лимфоцитов. Некоторые серьезные случаи приводят к истончению роговичной поверхности, эрозии роговицы, точечному кератиту, дефектам эпителия, язвам роговицы, неоваскуляризации роговицы, рубцеванию роговицы, истончению роговицы и даже перфорации роговицы. Нарушение любого из трех слезных слоев, приводящее к нестабильной слезной пленке, может привести к возникновению симптомов сухого кератита.

Сухой кератоконъюнктивит обычно является следствием неправильной выработки слез. Затрагивается водный слезный слой, что приводит к нехватке водных слез или пониженной слезной секреции. Слезные железы не производят достаточного количества слез, необходимого для полного покрывания слизистой оболочки глаза и роговицы. Подобное обычно случается у людей, не имеющих иных заболеваний. Увеличение возраста связано с уменьшением слезоотделения. Это наиболее распространенный тип, обнаруженный у женщин в постменопаузе. Случаи включают идиопатическую, наследственную алакремию, ксерофтальмию, иссечение слезных желез, а также сенсорную денервацию. В редких случаях, это могут быть симптомы коллагеноза

сосудов, включая ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера и системную красную волчанку. Синдром Шегрена и аутоиммунные заболевания, связанные с синдромом Шегрена также являются состояниями, связанными с недостатком водных слез.

5 Лекарства, такие как изотретиноин, успокоительные, диуретики, трициклические антидепрессанты, противогипертонические средства, оральные контрацептивы, антигистаминные средства, средства против заложенности носа, бета-блокаторы, фенотиазины, атропин, а также обезболивающие опиаты, такие как морфий, могут вызвать или усилить данное состояние. Инфильтрация слезных желез вследствие саркоидоза или опухолей, либо фиброза слезных желез после облучения также может
10 вызвать это состояние.

Сухой кератоконъюнктивит может также быть вызван ненормальным составом слез, приводящим к быстрому испарению или преждевременному разложению слез. В случае быстрого испарения кератоконъюнктивит называется синдромом сухих глаз в результате испарения. При этом состоянии, хотя слезные железы производят достаточное
15 количество слез, скорость испарения слез слишком велика. Потеря воды из слез приводит к слезам, являющимся слишком «солеными» или гипертоническими. В результате, слизистая оболочка глаза и роговица не полностью покрыты слезным слоем во время определенной деятельности или в определенной обстановке.

Старение является одним из наиболее частых причин синдрома сухих глаз. Это
20 объясняется тем, что с возрастом происходит снижение выработки слез. Оно также может быть вызвано термическим или химическим ожогом, либо аденовирусами. Различные виды диабета также повышают риск возникновения синдрома сухих глаз.

Повреждение глаз или другие проблемы с глазами или веками, такие как экзофтальм или птоз, могут привести к синдрому сухих глаз. Расстройства, связанные с веками,
25 могут затруднить моргание, необходимое для распределения слез.

Примерно половина людей, носящих контактные линзы, страдает синдромом сухих глаз. Это объясняется тем, что контактные линзы, плавающие на слезной пленке, покрывающей роговицу, абсорбируют слезы из глаза. Синдром сухих глаз может
30 возникнуть или ухудшиться после рефрактивной хирургии, при которой нервы роговицы были разрезаны во время создания лоскута роговой оболочки, поскольку нервы роговицы стимулируют слезную секрецию. Синдром сухих глаз, вызванный данными процедурами, обычно исчезает через несколько месяцев.

Нарушения липидного баланса слезного слоя, вызванные блефаритом и розацеа, а также нарушения муцинового слезного слоя, вызванные нехваткой витамина А,
35 трахомой, дифтерийным кератоконъюнктивитом, заболеваниями слизистых оболочек и некоторыми медикаментами для наружного применения, могут вызвать синдром сухих глаз или сухой кератоконъюнктивит.

Синдром сухих глаз обычно можно диагностировать только лишь по симптомам. Тесты могут определить и качество, и количество слез. Можно проводить исследования
40 щелевой лампой для диагностирования синдрома сухих глаз и определения любых повреждений глаз. Тестом Ширмера можно определить количество влаги, омывающей глаз. Данный тест является полезным для определения тяжести состояния.

Для лечения можно предпринять множество способов, таких как устранение факторов раздражения, слезная стимуляция и поддержание, повышение удержания слез, а также
45 обработка век и лечение воспаления глаз.

В случаях легкой и средней тяжести, добавочное смазывание является наиболее важной частью лечения. Применение искусственных слез каждые несколько часов может обеспечить временное облегчение.

Смазывающие слезы в виде мазей можно использовать в течение дня, но главным образом они используются перед сном, из-за ухудшения видимости после применения. Они содержат белый вазелин, минеральное масло и подобные лубриканты. Они служат в качестве смазывающего и смягчающего средства. В зависимости от тяжести состояния, мази можно применять каждые несколько часов или только перед сном. Мази не следует использовать вместе с контактными линзами. Воспаление, возникающее в результате гипертонии слезной пленки, может быть снижено умеренными стероидами наружного применения или иммунодепрессантами наружного применения, такими как циклоспорин.

Циклоспорин А наружного применения 0,05%, в виде офтальмологической эмульсии на основе касторового масла, реализуется в США компанией Allergan под торговым названием RESTASIS®. RESTASIS® снижает поверхностное воспаление глаза. Предполагается, что действие обусловлено ингибированием факторов транскрипции, необходимых для производства цитокинов и созревания Т-лимфоцитов. В исследовании с участием 1200 человек, RESTASIS® повысил выработку слез у 15% человек, по сравнению с 5% для плацебо. Как правило, 1 каплю RESTASIS® капают в каждый глаз дважды в день, с периодичностью 12 часов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предлагает искусственные слезы, включающие комбинацию смеси касторового масла с другим маслом, например пищевым маслом или маслом, полезным для здоровья, таким как оливковое, кунжутное, кукурузное, соевое, сафлоровое масло, хлопковое масло, арахисовое масло и т.д. Подобная комбинация масел может находиться в виде эмульсии или быть диспергирована в водной фазе, например воде, с получением композиции, подходящей для местного применения в глазу млекопитающего, страдающего от синдрома сухих глаз с целью облегчения симптомов. Кроме того, настоящее изобретение предлагает способ лечения сухого кератоконъюнктивита (СКК), включающий предоставление указанной выше композиции, а также наружное применение указанной композиции в области глаза или в непосредственной близости от глаза пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1 демонстрирует вязкость различных смесей касторового и оливкового масел при 25°C и 37°C. На данной фигуре ось x отображает процентное содержание касторового масла в смеси масел.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Касторовое масло можно использовать в виде эмульсионных офтальмологических составов для лечения расстройств и состояний глаз благодаря своим свойствам распределения. Например, полагается, что данная способность распределяться на водной поверхности глаза позволяет касторовому маслу образовывать тонкий слой на поверхности глаза, тем самым снижая испарение и помогая облегчать симптомы сухих глаз. Существует очень большая заинтересованность в использовании других масел (так называемых «масел, полезных для здоровья» или пищевых масел, таких как оливковое масло) в глазных составах для лечения сухих глаз. Однако было обнаружено, что способность распределения этих масел ниже по сравнению с касторовым. (Пищевые масла или масла, полезные для здоровья, описаны в Публикации заявки на патент США № US 2008/0070834 A1, включенной здесь путем ссылки).

Когда каплю касторового масла добавляют на поверхность воды или модельный раствор слез, оно распределяется очень быстро, образуя тонкий слой на водной поверхности. Наоборот, другие масла, такие как оливковое масло, соевое масло, оливковое масло, сафлоровое масло, кукурузное масло, кунжутное масло, арахисовое

масла и масло семян хлопка не распределяются по поверхности и воды, и модельного раствора слез, даже после применения на ночь.

Однако неожиданно было обнаружено, что небольшие количества касторового масла, добавленного к «маслам, полезным для здоровья» улучшают свойства распределения этих масел. Полагается, что улучшение в распределении, достигаемое использованием смеси касторового масла с маслами, полезными для здоровья, способствует доставке этих более желательных масел при помещении на глазную поверхность при лечении сухих глаз.

Дополнительное преимущество использования указанной выше смеси масел заключается в снижении вязкости касторового масла при сочетании его с другими, менее вязкими маслами. Неожиданно было обнаружено, что подобная разница в вязкости не является линейной и позволяет выбирать формулу масляных смесей, с улучшенным распределением и меньшей вязкостью, что является выгодным с точки зрения использования для лечения сухих глаз.

Масляные смеси по настоящему изобретению включают, по меньшей мере, 5 масс.% касторового масла, предпочтительно не менее 20 масс.% касторового масла. В частности, масляные смеси по настоящему изобретению включают от 5 до 80 масс.% касторового масла и от 30 до 95 масс.% других масел, выбранных из группы масел, полезных для здоровья, или пищевых масел, например масла выбирают из группы, состоящей из соевого масла, оливкового масла, сафлорового масла, кукурузного масла, кунжутного масла, арахисового масла и масла семян хлопка, более предпочтительно от 20 до 80 масс.% касторового масла и от 20 до 80 масс.% указанных иных масел.

Более предпочтительно масляная смесь по изобретению включает от 5 до 50 масс.% касторового масла и от 50 до 95 масс.% соевого масла, или масляная смесь по изобретению включает от 20 до 80 масс.% касторового масла и от 20 до 80 масс.% оливкового масла, например масляная смесь по настоящему изобретению может включать 70 масс.% касторового масла и 30 масс.% оливкового масла.

Масляную смесь предпочтительно закапывать в глаз в виде эмульсии, включая микроэмульсии или дисперсии указанного масла в дисперсионной водной среде, т.е. эмульсия включающая от примерно 0,1 до 50 масс.% масла и от 99,9% до 50 масс.% водной фазы, более предпочтительно от примерно 0,1 до 30 масс.% масла и примерно от 99,9% до 70 масс.% водной фазы, например около 25 масс.% масла и примерно 99,75 масс.% водной фазы.

Эмульсии по изобретению можно получать способами, известными из уровня техники. Например, эмульсии можно получать способами, описанными в Патентах США №4 649 047; 4 839 342 и 5 411 952, где описаны эмульсии касторового масла. Так, эмульсии по настоящему изобретению получают способами, описанными в Патентах США №4 649 047; 4 839 342 и 5 411 952, где указанные выше масляные смеси заменяют касторовое масло. Данные патенты здесь включены путем ссылки.

Согласно описанному в патентах США №4 649 047, 4 839 342 и 5 411 952, указанные эмульсии касторового масла раскрываются в качестве среды для циклоспорина. Смеси масел по настоящему изобретению могут быть схожим образом использованы как среды для циклоспорина. Такие патенты включены здесь путем ссылки.

Кроме того, Патент США №5 474 979 раскрывает способы получения эмульсий, пригодных для лечения сухих глаз. Эмульсии по настоящему изобретению получают, используя поверхностно-активные вещества и диспергирующие агенты, особенно подходящие для получения эмульсий по настоящему изобретению. Такой патент включен здесь путем ссылки.

Наконец, в Публикации заявки на Патент США №1182006/0106104 A1 раскрыты офтальмологические композиции, включающие совместимые растворенные вещества, например компоненты для придания тоничности, такие как полиолы и аминокислоты, а также, в частности, глицерин (глицерол), эритритол и карнитин. Офтальмологические композиции согласно этой опубликованной заявке на патент являются полезными для лечения глаз, подвергшихся гипертоническому поражению, и также в способах улучшения остроты зрения индивиду, нуждающемуся в подобном улучшении, включающих наружное нанесение указанному индивиду эффективного количества упомянутой офтальмологической композиции, включающей смесь касторового масла, диспергированного в водном компоненте носителя; эффективное количество компонента для придания тоничности включает материал, выбранный из сочетания совместимых растворимых агентов. Например, указанное сочетание совместимых растворимых агентов может включать два полиоловых компонента и один аминокислотный компонент, где указанные полиоловые компоненты могут представлять собой эритритол и глицерин, и указанный аминокислотный компонент может являться карнитином. В воплощении настоящего изобретения, где композиции включают компоненты для придания тоничности, описанные в опубликованных заявках на патент и, в частности, где компонентами для придания тоничности являются эритритол, глицерин и карнитин, композиции по настоящему изобретению являются пригодными для лечения глаз, подвергшихся гипертоническому поражению. Также эти компоненты для придания тоничности и предпочтительно глицерин, эритритол и карнитин могут быть включены в эмульсии по изобретению с получением офтальмологической композиции, с предоставлением офтальмологической композиции, которую можно применять наружно для улучшения остроты зрения. Указанная заявка на патент включена здесь путем ссылки.

Композиции по настоящему изобретению могут быть получены согласно Примеру 1, приведенному ниже.

ПРИМЕР 1

Способ получения композиции эмульсии по изобретению

Согласно нижеприведенному описанию эмульсионные композиции по настоящему изобретению можно получать с компонентами для придания тоничности, такими как глицерин, эритритол, карнитин и другие, или без них.

Партии получали исходя из массы заранее взвешенных нормативных исходных материалов в пяти частях.

Часть 1: масляная фаза, содержащая смесь касторового и оливкового масла (нестерильная).

Часть 2: водная фаза, содержащая очищенную воду, полисорбат 80 и глицерин. Часть 2 стерилизовали посредством фильтрации с использованием устройства Nalgene для стерильной фильтрации с 0,2 мкм мембраной PES (полиэфирсульфон).

Часть 3: водная полимерная дисперсия, содержащая очищенную воду и Remulen[®] TR-2 (5х концентрированный раствор, 0,5%). Часть 3 стерилизовали с помощью автоклава при 121°C в течение 15 минут под давлением 15 psig (манометрическое давление в фунтах на квадратный дюйм).

Часть 4: водная полимерная дисперсия, содержащая очищенную воду и карбоксиметилцеллюлозу. (5х концентрированный раствор, 2,5%). Часть 4 стерилизовали автоклавированием при 121°C в течение 15 минут под давлением 15 psig.

Часть 5: водная фаза, содержащая очищенную воду, эритритол, левокарнитин, борную кислоту, гидроксид натрия (регулятор pH) и Purite (консервант). Часть 5

стерилизовали посредством фильтрации с использованием устройства Nalgene для стерильной фильтрации с мембраной 0,2 мкм PES. Часть 5 можно модифицировать исходя из состава среды, см. Таблица 1.

Способ

5 Часть 1 добавляли к Части 2, смесь гомогенизировали при 60-70°C в течение около 60 минут при скорости 14-15 тысяч об/мин. Часть 1 и Часть 2 смешивают, используя гомогенизатор Polytron PT 3100 с инструментом ротостатор (~30 мм головка). Гомогенизирование выполняли в вытяжном шкафу с ламинарным потоком, как и все последующие стадии получения. Предварительную смесь охлаждали до 30°C и Часть 10 3 добавляли при перемешивании с небольшой скоростью с помощью магнитной мешалки. Далее добавляли Часть 4, также при перемешивании с небольшой скоростью с помощью магнитной мешалки. Часть 5 добавляли при защите от света при таком же режиме перемешивания. Эмульсию, защищенную от света, перемешивали с небольшой скоростью в течение определенного периода времени (~30 мин) с получением конечного 15 объема эмульсии.

Согласно способу получения ранее описанного объединяли следующее.

Часть 1 и 2: 800 г (масло/глицерин/Полисорбат 80)

Часть 3: 400 г (0,5 масс.% Remulen TR-2-5x концентрат)

Часть 4: 400 г (2,5 масс.% Na карбоксиметилцеллюлозы - 5x концентрат)

20 Часть 5: 400 г (буфер/без ионов/Purite - 5x концентрат)

Масса партии: 2000 г

Таблица 1	
Состав Эмульсии	
Ингредиенты	0,25% Касторовое/Оливковое масло (70:30)
Ингредиенты	масс. %
Часть 1	
Касторовое/Оливковое масло (70:30)	0,25
Часть 2	
Очищенная вода	~40
30 Полисорбат 80	0,5
Глицерин	1,0
Часть 3 (0,5% концентрированный раствор)	
Очищенная вода	~20
Remulen TR-2	0,1
Часть 4 (2,5% концентрированный раствор)	
35 Очищенная вода	~20
Карбоксиметилцеллюлоза натрия (низкая вязкость)	0,5
Часть 5 (5x концентрированный раствор)	
Очищенная вода	~20
Борная кислота	0,6
Эритритол	0,25
40 Карнитин	0,25
Гидроксид натрия, 5N	до pH 7,3
Стабилизированный оксихлор комплекс (Purite)	0,01
Очищенная вода	в достаточном количестве

Смесь масел, используемых в офтальмологической композиции по настоящему 45 изобретению можно оценить согласно описанию Примера 2 ниже.

ПРИМЕР 2

Тестирование масляных смесей на способность распределения на поверхности глаза

Процедура закапывания дисперсии:

1) «Модельный слезный раствор», описанный в Таблице 2 ниже, добавляли в небольшую чашку для культивирования (25×10 мм) в количестве, достаточном для покрытия нижней части. Количество должно быть около 2,5 мл.

2) Одну каплю масляной смеси (размер капли составляет от 10 до 50 мкм) добавляли к указанной чашке и наблюдали, как быстро капля распределится на поверхности слезного раствора в течение не менее 60 секунд.

3) Каплю, распределенную на поверхности слезного раствора перемешивали шпателем и наблюдали, как быстро капля распределится в слезном растворе.

4) Смесь масла и слезного раствора наблюдали в течение нескольких минут/часов на наличие коалесценции.

Ингредиент	Конц. (масс./об.%)
Хлорид натрия	0,90
Хлорид кальция, дигидрат	0,015
Двуосновный фосфат натрия, гептагидрат	0,028
Лизоцим, яичный белок	0,19
Альбумин, бычий	0,020
Гамма-глобулин, человеческий	0,010
Муцин, бычий подчелюстной	0,020
1N HCl и/или 1N NaOH	до pH 7,2
Очищенная вода	в достаточном количестве

Используя процедуру, описанную выше, исследовали следующие масла и смеси, и результаты приведены в Таблице 3 ниже:

Масляная композиция		Особенности после добавления 1 капли к модельному слезному раствору
Отдельные масла	Касторовое масло	Капля быстро распределяется при контакте со слезным раствором, остается распределенной в течение ночи, коалесценция отсутствует
	Соевое масло	Капля не распределяется, даже по истечении ночи
	Оливковое масло	Капля не распределяется, даже по истечении ночи
	Сафлоровое масло	Капля не распределяется, даже по истечении ночи
	Кукурузное масло	Капля не распределяется, даже по истечении ночи
	Кунжутное масло	Капля не распределяется, даже по истечении ночи
	Арахисовое масло	Капля не распределяется, даже по истечении ночи
Масло хлопкового семени	Капля не распределяется, даже по истечении ночи	
Масляная смесь Касторовое масло + Соевое масло	Соотношение 5:95	Капля быстро распределяется при контакте со слезным раствором
	Соотношение 10:90	Капля быстро распределяется при контакте со слезным раствором
	Соотношение 20:80	Капля быстро распределяется при контакте со слезным раствором
	Соотношение 50:50	Капля быстро распределяется при контакте со слезным раствором
Масляная смесь	Соотношение 20:80	Капля быстро распределяется при контакте со слезным раствором
	Соотношение 40:60	Капля быстро распределяется при контакте со слезным раствором
Касторовое масло + Оливковое масло	Соотношение 60:40	Капля быстро распределяется при контакте со слезным раствором
	Соотношение 80:20	Капля быстро распределяется при контакте со слезным раствором

Как показано в Таблице 2, добавление небольшого количества касторового масла к маслу, не распределяющемуся на модели глазной поверхности приводит к распределению на поверхности глаза. В частности, добавление по меньшей мере 5 масс.% касторового масла к соевому маслу приводит к распределению полученной масляной смеси по поверхности глаза. Добавка по меньшей мере 20 масс.% касторового масла к оливковому маслу приводит к распределению полученной масляной смеси по поверхности глаза.

Офтальмологические композиции по настоящему изобретению были протестированы в исследовании in-vivo согласно описанию Примера 3, приведенному ниже.

ПРИМЕР 3

Результат однодневного изучения переносимости глазом эмульсии по Примеру 2 у кроликов.

Изучение в течение 1 дня переносимости эмульсии, содержащей 0,25 масс.% 70/30 масляной смеси касторового/оливкового масла, полученного по Примеру 1, выполняли на кроликах. Масляную смесь использовали в качестве среды для компонентов для придания тоничности: карнитина, глицерина и эритритола. Самкам Новозеландских белых кроликов (5 кроликов/группа) закапывали по одной капле (около 40 мкл каждая капля) указанной эмульсии или, для сравнения, доступных в продаже глазных капель, содержащих 1,25 масс.% касторового масла, эмульгированного в водной фазе, путем наружного введения в левый глаз (OS), 6 раз в день (с интервалом примерно в 1 час) в течение одного дня. В противоположный правый глаз (OD) не закапывали для контроля. Оценивали следующие параметры: жизнеспособность, клинические наблюдения, дискомфорт в области глаза, совокупность наблюдений за глазами (раздражение), а также результаты офтальмологического исследования (исследование прозрачных сред глаза, зрачковый рефлекс).

Введение в область глаза эмульсии по изобретению вызывало минимальный отклик на дискомфорт с длительностью до 30 с (70% случаев) или от 30 до 60 с (7% случаев). Глазные капли сравнения вызывали минимальный отклик на дискомфорт с длительностью до 30 с (57% случаев) или в течение от 30 до 60 с (13% случаев). Не было обнаружено воздействия при введении описанной выше эмульсии на совокупность признаков (раздражение). Глазные капли сравнения вызывали легкую (+1) или среднюю (+2) конъюнктивальную гиперемию с частотой 50% или 3% соответственно. В конечном итоге эмульсии по изобретению вызывали эквивалентно минимальному, кратковременный дискомфорт и в существенно меньшей степени легкую конъюнктивальную гиперемию по сравнению с доступными в продаже глазными каплями сравнения.

Таблица 4		
Состав эмульсии масляной смеси и сравнительной эмульсии		
Ингредиенты	0,25% Касторовое/ Оливковое (70/30)	1,25% Касторовое масло
Ингредиенты	масс. %	масс. %
Касторовое масло	0,175	1,25
Оливковое масло, суперрафинированное (Croda)	0,075	-
Полисорбат 80, суперрафинированное (Croda)	0,5	-
Полисорбат 80	-	1,0
Карбоксиметилцеллюлоза натрия (Низкая вязкость, 7LFPH)	0,5	-
Pemulen TR-2	0,1	0,1
Глицерин	1,0	1,0
Purite	0,01	0,0075
Борная кислота	0,6	0,6
Эритритол	0,25	-
Левокарнитин	0,25	-
5N HCl и/или 5N NaOH	до pH 7,3	до pH 7,3
Очищенная вода	в достаточном количестве	в достаточном количестве

Вязкость смесей масел, использованных в композициях и способе по изобретению,

определяли согласно описанию Примера 4, приведенному ниже.

ПРИМЕР 4

Измерение вязкости смесей касторового и других масел.

Приготовили смеси касторового масла и оливкового масла и определили их вязкости.

5 Результаты приведены на Фиг.1. Как показано, изменение в вязкости является нелинейным, т.е. дискретным. Неожиданно, небольшие количества оливкового масла снижают вязкость тем больше, чем больше количества. Так, 10 и 20 масс.% оливкового масла снижают вязкость касторового масла от 675 сП (сантипуаз) до 510 сП и 390 сП при 25°C, соответственно, и от 305 сП до 230 сП и 195 сП при 37°C, соответственно.

10 Для сравнения, 60 и 40 масс.% оливкового масла еще более снижают вязкость касторового масла до 105 и 95 сП при 37°C, соответственно, и 220 сП и 150 сП при 25°C, соответственно. Так, преимущества использования касторового масла, как такового, при существенном снижении его вязкости достигаются при добавлении небольшого количества другого масла, например оливкового.

15 Композицию по изобретению можно вводить наружно различным видам млекопитающих, страдающих от синдрома сухих глаз, например человеку, кошкам, собакам и подобным, в эффективном количестве для облегчения симптомов сухих глаз, по мере необходимости или одной дозой или от 2 до 4 дневных доз.

20 Вышеизложенное описание уточняет специфические способы и композиции, которые можно применять для воплощения настоящего изобретения, и представляет наилучшее воплощение. Поскольку вышеописанное изобретение было описано со ссылками на композиции, приведенные выше, масла, перечисленные ниже, можно включить в объем изобретения:

льняное масло,
 25 эвкалиптовое масло,
 подсолнечное масло,
 перечное масло,
 масло розмарина,
 масло тмина,
 30 рапсовое масло,
 маисовое масло,
 хлопковое масло,
 арахисовое масло,
 миндальное масло.

35 Кроме того, вышеописанные смеси касторового масла с маслом, полезным для здоровья, можно выгодно применять в сочетании с различными веществами, улучшающими тоничность. В частности, сочетание одной из масляных смесей, описанных выше, с компонентами для улучшения тоничности можно использовать для лечения сухих глаз и улучшать остроту зрения у индивидов, нуждающихся в подобном
 40 лечении, путем местного введения указанному индивиду эффективного количества офтальмологической композиции, включающей указанную масляную смесь, диспергированную в водном компоненте носителя, и эффективное количество компонента для улучшения тоничности, включающего материал, выбранный из сочетания совместимых растворимых агентов, причем указанное сочетание совместимых
 45 растворимых агентов включает два полиоловых компонента и один аминокислотный компонент, и где указанные полиоловые компоненты представляют собой эритритол и глицерин и указанный аминокислотный компонент представляет собой карнитин.

При этом, хотя детализация вышеизложенного может встречаться в тексте, не следует

воспринимать отдельные воплощения как ограничивающие объем изобретения; напротив, объем настоящего изобретения определяется формулой изобретения.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЛЬНЯНОЕ МАСЛО

В левый глаз каждой из 4 испытуемых самок кроликов породы NZW в каждой группе закапывали 35 мкл (одну каплю) Омега-3 препарата, содержащего льняное масло и касторовое масло (состав А), или препарата, содержащего только касторовое масло (состав В, соответствует коммерчески доступному препарату Refresh Optive Advanced), четыре раза в день в течение четырех последовательных дней.

Оценка производилась с учетом следующего: клинические наблюдения у клетки, макроскопические наблюдения, дискомфорт в глазах и офтальмологические исследования.

Для группы, в которой применяли состав А (группа 1), наблюдали только минимальный дискомфорт длительностью менее 2 мин на протяжении всего исследования. Для группы, в которой применяли состав В (группа 2), наблюдали дискомфорт интенсивностью от минимальной до легкой последовательно на протяжении всего исследования, который длился вплоть до 2 мин. Гиперемия от легкой до умеренной интенсивности наблюдали во всех группах, но с наименьшей частотой в группе 1. Во время исследования не наблюдали каких-либо аномальных клинических и офтальмологических проявлений, отека или выделений. Все препараты хорошо переносились кроликами.

Таблица 5. Составы сравниваемых композиций (масс.%, воду добавляли в достаточном количестве)

	Состав А	Состав В
Полисорбат 80	0,5	0,5
Na-КМЦ	0,5	0,5
Глицерин	1,0	1,0
Retulen TR-2	0,1	0,1
Льняное масло	0,125	--
Касторовое масло	0,125	0,25
Полиоксил 40 стеарат	0,25	--
Бутилгидрокситолуол (ВНТ)	0,05	--
Эритритол	0,25	0,25
Левокарнитин	0,25	0,25
Трегалоза	1,25	--
Борная кислота	0,6	0,6

КМЦ - карбоксиметилцеллюлоза; "-" - отсутствие ингредиента

Результаты исследования дискомфорта в глазу при введении сравниваемых препаратов представлены на диаграмме на Фиг. 2.

Применяли следующую шкалу для оценки дискомфорта в глазу:

0 баллов (отсутствие дискомфорта): нет устойчивого моргания или прищуривания.

Некоторое моргание наблюдается только как приспособление к введению контактной линзы или каплей препарата.

+1 балл (минимальный): периодическое моргание.

+2 балла (легкий): повторяющееся моргание и/или прищуривание; может наблюдаться частичное смыкание глаза.

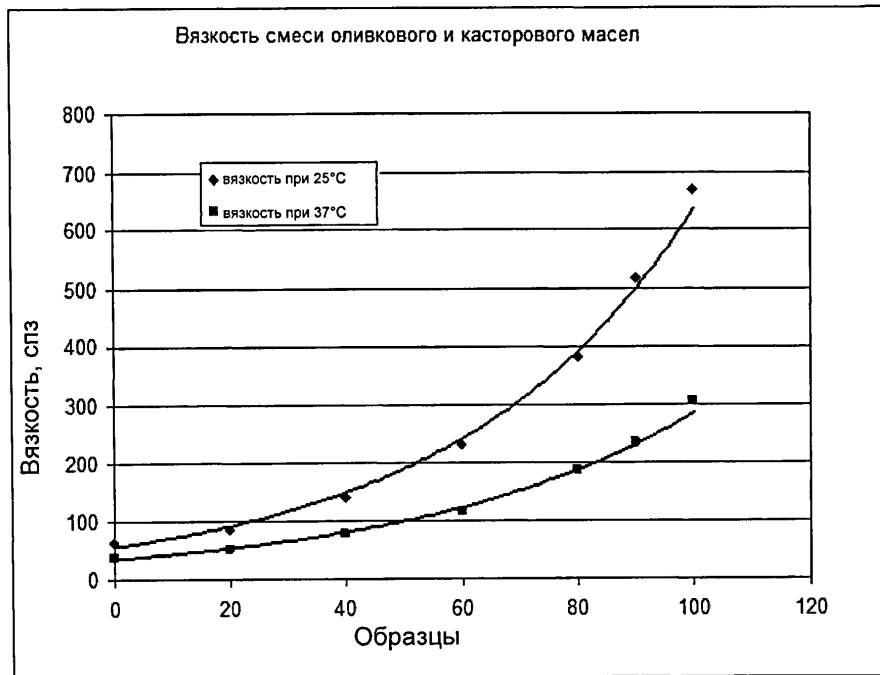
+3 балла (средней тяжести): повторяющееся моргание и/или прищуривание с полным смыканием глаза.

+4 балла (тяжелый): плотное смыкание глаза на протяжении длительного периода времени с прикосновением или потиранием лапой.

Никакого дискомфорта с общим баллом 3 или 4 не наблюдалось для обоих составов. Как видно из диаграммы на Фиг. 2, при использовании состава А, включающего льняное масло, удалось существенно снизить интенсивность дискомфорта в глазу: исключены проявления дискомфорта с общим баллом 2, а также повышено количество случаев, когда дискомфорт отсутствует.

Формула изобретения

1. Офтальмологическая композиция, содержащая:
масляную смесь, содержащую касторовое масло и льняное масло,
карбоксиметилцеллюлозу натрия,
полисорбат 80,
один или более компонентов для улучшения тоничности, выбранных из группы, состоящей из глицерина, эритритола и карнитина, и Remulen TR-2;
причем смесь касторового масла и льняного масла эмульгирована в водной фазе.
2. Композиция по п. 1, включающая глицерин, эритритол и карнитин.
3. Композиция по п. 1, дополнительно включающая одну или более кислот или оснований, выбранных из группы, состоящей из соляной кислоты, гидроксида натрия и борной кислоты.
4. Композиция по п. 1, дополнительно включающая консервант.
5. Композиция по п. 1, дополнительно включающая буферный агент и регулятор рН.
6. Офтальмологическая композиция, содержащая:
масляную смесь, состоящую по существу из касторового масла и льняного масла,
карбоксиметилцеллюлозу натрия,
глицерин,
полисорбат 80,
Remulen TR-2,
карнитин,
эритритол,
борную кислоту, и
воду;
причем смесь касторового масла и льняного масла эмульгирована в водной фазе.
7. Композиция по п. 6, дополнительно включающая консервант.
8. Композиция по п. 6, дополнительно включающая буферный агент и регулятор рН.

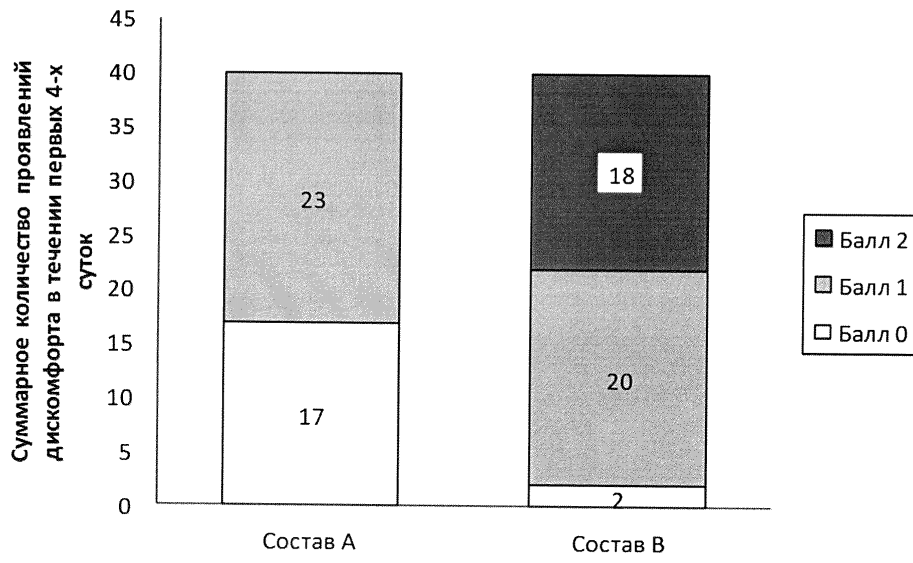


Фиг. 1

WO 2010/141648

2

PCT/US2010/037153



Фиг. 2