

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2022/060251 A1

(43) Дата международной публикации
24 марта 2022 (24.03.2022)

(51) Международная патентная классификация:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/00 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2021/050244

(22) Дата международной подачи:

27 июля 2021 (27.07.2021)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:

2020130273 15 сентября 2020 (15.09.2020) RU

(72) Изобретатель; и

(71) Заявитель: **КОРСАКОВА, Надежда Витальевна**
(KORSAKOVA, Nadezhda Vitalevna) [RU/RU]; ул.
Гагарина, д. 47, корп. 1, кв. 39 Чебоксары, 428000,
Cheboksary (RU).

TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

- касающаяся установления личности изобретателя (правило 4.17 (i))
- касающаяся права заявителя подавать заявку на патент и получать его (правило 4.17 (ii))
- об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,

(54) Title: EYE DROPS FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF AGE-RELATED CATARACTS

(54) Название изобретения: ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ

(57) Abstract: The invention relates to pharmacology, and more particularly to the preparation of compositions based on a serotonin receptor antagonist, which can be used in ophthalmology, therapy and geriatrics. Eye drops containing as active ingredient a serotonin receptor antagonist, more specifically ondansetron hydrochloride dehydrate in a broader range of a lower than normal dosage, additionally contain excipients which enhance the therapeutic effect of small doses of the active ingredient. The technical result is that of creating improved eye drops for the prophylaxis and treatment of early manifestations of age-related nuclear cataracts, which contain a broader range of a lower than normal dosage of a serotonin receptor antagonist and have a dosed prophylactic and therapeutic anti-dystrophic effect as a result of the solution having optimal physical and chemical properties which allow the small doses of the active ingredient to penetrate into the intraocular structures.

(57) Реферат: Изобретение относится к фармакологии, конкретно к приготовлению композиций на основе антагониста серотониновых рецепторов, которые могут найти применение в офтальмологии, терапии и гериатрии. Глазные капли, содержащие в качестве активного компонента антагонист серотониновых рецепторов, а именно ондансетрона гидрохлорида дигидрат в более широком диапазоне пониженной дозировки, дополнительно содержат вспомогательные компоненты, повышающие лечебный эффект малых доз активного компонента. Технический результат: создание усовершенствованных глазных капель для профилактики и лечения ранних проявлений возрастной катаракты ядерного вида, содержащих расширенный диапазон пониженной дозировки антагониста серотониновых рецепторов, обладающих дозируемым профилактическим и лечебным антидистрофическим действием, которое обусловлено оптимальными физико-химическими свойствами раствора, способствующими проникновению во внутриглазные структуры малых доз активного компонента.

WO 2022/060251 A1

ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ

[0001] Изобретение относится к фармакологии, конкретно к приготовлению усовершенствованных композиций на основе антагониста серотониновых рецепторов, которые могут найти применение в офтальмологии, терапии и гериатрии. Изобретение способствует совершенствованию подходов к направленной профилактике и лечению возрастного помутнения хрусталика (возрастной катаракты) ядерного вида и других возрастных дистрофических заболеваний органа зрения со сходными звеньями патогенеза.

Техническая область

[0002] Спектр применяемых в настоящее время в практической офтальмологии антикатарактальных глазных капель достаточно узок. В терапии возрастной катаракты показана определенная эффективность препаратов, обладающих антиоксидантными и метаболическими свойствами, а также витаминных препаратов при местном применении.

[0003] Современной медициной доказано, что при возрастной катаракте в хрусталике происходят различные химические, морфологические и клинические изменения [Непатентная литература 1 – 4]. Поэтому к профилактике и лечению различных по своей патоморфологической сути видов возрастного дистрофического поражения хрусталика необходимо применять дифференцированный патогенетически обоснованный подход [Патентная литература 1 – 2]. Такой подход позволил дополнить перечень современных антикатарактальных глазных капель антидистрофическими лекарственными препаратами на основе антагониста серотониновых рецепторов, демонстрирующего в экспериментах свой терапевтический потенциал в отношении модели катаракты ядерного вида на хрусталиках лабораторных крыс и кроликов. При этом известно, что ондансетрона гидрохлорида дигидрат [Патентная литература 3], проявляющий свойства антагониста $5 - \text{HT}_3$ – рецепторов серотонина, обладает антиэметической активностью [Патентная литература 4] и в настоящее время применяется исключительно в качестве регулятора двигательной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта при тошноте и рвоте различного происхождения.

Предшествующий уровень техники

[0004] Наиболее распространенными в Российской Федерации и в мире

средствами профилактики и консервативного лечения катаракты являются: глазные капли «Офтан-Катахром», включающие цитохром С, аденозин, никотинамид, а также вспомогательные компоненты – бензалкония хлорид, натрия сукцинат гексагидрат, сорбит, буферные и антисептические вещества, воду для инъекций [Непатентная литература 5]; глазные капли «Каталин», содержащие пиреноксин и вспомогательные компоненты – аминоэтилсульфоновую кислоту, борную кислоту, растворитель (изотонический буферный раствор, содержащий метилпарагидроксибензоата и пропилпарагидроксибензоата), консерванты – борную кислоту, натрия борат [Непатентная литература 6]; а также глазные капли «Тауфон», «Таурин», содержащие аминокислоту таурин, вспомогательные вещества – метилпарагидроксибензоат (нипагин и метилпарабен), воду для инъекций [Непатентная литература 7 и 8].

[0005] Однако, существуют объективные трудности в фармакотерапии возрастной катаракты, обусловленные необходимостью повышения профилактического и терапевтического эффекта применяемых антикатарактальных средств, что связано: с одной стороны – с недостаточным изучением особенностей патогенеза отдельных видов возрастной катаракты (дифференцированно для ядерного и коркового вида возрастного дистрофического поражения хрусталика), с другой стороны – важностью повышения проникающей способности активных антикатарактальных компонентов глазных капель через оболочки глазного яблока во внутриглазные среды.

[0006] Широко применяемые в настоящее время в офтальмологии глазные капли для профилактики и лечения катаракты обладают определенными недостатками, связанными с невозможностью достижения стойкого клинического улучшения остроты зрения пациентов с катарактой по разным причинам. Например, доказано, что глазные капли «Офтан-Катахром» содержат одним из основных антикатарактальных компонентов цитохром С, который не проникает через роговицу, что, поставив под сомнение эффективность данных глазных капель, привело к необходимости новых научных исследований, результатом которых стала рекомендация сочетать глазные капли «Офтан-Катахром» с одновременным применением ультразвука для усиления проникновения лекарственного вещества во внутриглазные среды [Непатентная литература 5]. Очевидно, что подобная рекомендация способна только ограничить практическое применение глазных капель «Офтан-Катахром».

[0007] Важно отметить особо, что ни одни из применяемых в настоящее время на практике современных антикатарактальных глазных капель не учитывают

значительные отличия патогенеза разных видов возрастной катаракты (ядерный и корковый вид), а, следовательно, оставляют без внимания и патогенетически обоснованную необходимость дифференцированного терапевтического воздействия на клетки дистрофически измененного хрусталика, в том числе и с профилактической целью на этапе формирования доклинических проявлений возрастной катаракты [Патентная литература 5].

[0008] При этом в Российской Федерации, где был впервые разработан принцип дифференцированного подхода к профилактике и консервативному лечению возрастного помутнения хрусталика в зависимости от его вида, впервые предложены «Новые глазные капли для консервативного лечения и профилактики возрастной катаракты ядерного вида», содержащие в качестве активного антикатарактального (антидистрофического) компонента антагонист серотониновых рецепторов [Патентная литература 6], которые являются первым наиболее близким аналогом данного изобретения по предлагаемой сущности, но уступают по оптимальности физико-химических свойств раствора, ограничивающих возможность достижения дозируемого антидистрофического эффекта при применении малых доз активного компонента, что особо важно именно в условиях профилактики и лечения ранних проявлений названного заболевания. Также накопленный в последние годы собственный [Патентная литература 6] опыт экспериментального применения этой фармацевтической композиции, позволяет заключить, что ранее предложенные глазные капли содержат слишком узкий диапазон профилактической дозировки активного антикатарактального компонента, не предусматривая при этом наличие компонентов, увеличивающих продолжительность контакта глазных капель с поверхностью глазного яблока (пролонгаторы), что приводит к быстрому вымыванию закапанного в конъюнктивальный мешок глаза препарата и, как следствие этого, к снижению его профилактического и терапевтического эффекта.

[0009] Вторым наиболее близким аналогом данного изобретения по предлагаемой сущности являются «Глазные капли для лечения возрастной катаракты ядерного вида» [Патентная литература 7]. Однако названные глазные капли содержат более высокий лечебный диапазон дозировки активного компонента (антагонист серотониновых рецепторов – ондансетрона гидрохлорида дигидрат), так как эти глазные капли имеют исключительно лечебную, а не профилактическую, цель применения и предназначены для использования в условиях уже сформированного катарактального процесса, сопровождающегося выраженными органическими изменениями вещества хрусталика.

Краткое изложение изобретения

- [0010] Предложены глазные капли, содержащие в качестве активного компонента антагонист серотониновых рецепторов в более широком диапазоне пониженной дозировки, согласно изобретению также дополнительно содержащие вспомогательные компоненты, повышающие терапевтический эффект активного компонента: вещества, обеспечивающие вязкость среды (пролонгатор), вещества, поддерживающие рН среды (регулятор рН), стабилизатор биологических, физико-химических свойств и/или устойчивости к контаминации микроорганизмами при следующем соотношении компонентов в 1 мл раствора:
- Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,000001 – 0,00029
 - Вещества, обеспечивающие вязкость среды в пределах 5 – 100 мм²/с
 - Вещества, поддерживающие рН среды в пределах 3,5 – 8,5
 - Стабилизатор, г – 0,00005 – 0,1
 - Растворитель, г – 0,001 – 0,05
 - Вода дистиллированная, мл – остальное.
- [0011] Кроме того, глазные капли в качестве веществ, обеспечивающих вязкость среды (пролонгатор), содержат одно из следующих веществ: поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, гидроксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу или натрия карбоксиметилцеллюлозу, или их смесь.
- [0012] Глазные капли в качестве веществ, поддерживающих рН среды (регулятор рН), содержат ацетатный или цитратный, или фосфатный, или боратный буфер, или их смесь.
- [0013] Глазные капли в качестве стабилизатора биологических свойств и/или устойчивости к контаминации микроорганизмами (консерванты) содержат четвертичные аммониевые соединения или нипагин, или борную кислоту, или хлоргексидин, или метилпарабен.
- [0014] В качестве четвертичных аммониевых соединений глазные капли содержат одно из следующих веществ или их производных: этоний, бензэтония хлорид или бензалкония хлорид, или их смесь.
- [0015] Глазные капли содержат стабилизатор физико-химических свойств (антиоксидант): трилон Б или бутилокситолуол в количестве 0,0001 – 0,1 г в 1 мл раствора.
- [0016] В качестве растворителя глазные капли содержат одно из следующих веществ: натрия хлорид, декстроза, натрия нитрат или натрия сульфат, или их смесь.

- [0017] Выбор пониженной дозировки активного компонента определяется в зависимости от значений оптимального диапазона вязкости раствора (в пределах 5 – 100 мм²/с) и pH среды (в пределах 3,5 – 8,5) глазных капель.

Техническая задача

- [0018] Разработка усовершенствованных глазных лекарственных форм антагониста серотониновых рецепторов для местного применения с дозируемым профилактическим и лечебным антидистрофическим антикатарактальным действием за счет расширения диапазона применяемой пониженной дозировки активного компонента и повышения проникающей способности названных доз активного компонента во внутриглазные среды.

Решение задачи

- [0019] Для решения поставленной технической задачи предложены глазные капли, содержащие в качестве активного компонента антагонист серотониновых рецепторов в более широком диапазоне пониженной дозировки, согласно изобретению также дополнительно содержащие вспомогательные компоненты, повышающие терапевтический эффект активного компонента: вещества, обеспечивающие вязкость среды (пролонгатор), вещества, поддерживающее pH среды (регулятор pH), стабилизатор биологических, физико-химических свойств и/или устойчивости к контаминации микроорганизмами.

Положительные эффекты от изобретения

- [0020] Положительным эффектом изобретения является создание усовершенствованных глазных капель для профилактики и лечения ранних проявлений возрастной катаракты ядерного вида, содержащих расширенный диапазон пониженной дозировки антагониста серотониновых рецепторов, обладающих дозируемым профилактическим и лечебным антидистрофическим действием, которое обусловлено оптимальными физико-химическими свойствами раствора, способствующими проникновению во внутриглазные структуры малых доз активного компонента.

Описание вариантов осуществления

- [0021] Сущность вариантов осуществления изобретения поясняется на следующих примерах.

Примеры

- [0022] Пример 1.

- [0023] Технология получения предложенных глазных капель. Готовят раствор 0,1% поливинилпирролидона, 0,5% этония, 0,9% раствор натрия хлорида. Добавляют ацетатный буфер до значения pH среды 3,5. Компоненты смешивают. Добавляют ондансетрона гидрохлорида дигидрат. Пере-

мешивают, стерилизуют. Разливают в емкость, герметизируют, маркируют. Указанные компоненты берут в следующем соотношении в 1 мл раствора:

Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,00029

Пролонгатор: поливинилпирролидон, г – 0,001

Стабилизатор: этоний, г – 0,005

Регулятор pH: ацетатный буфер до значения pH среды 3,5

Растворитель: натрия хлорид, г – 0,009

Вода дистиллированная, мл – остальное.

[0024] Пример 2.

[0025] Берут 2% поливиниловый спирт, 10% раствор этония. Добавляют 10% раствор трилона Б, смешивают все с 5% раствором декстрозы. Добавляют цитратный буфер до значения pH среды 6,0. Компоненты смешивают. Добавляют ондансетрона гидрохлорида дигидрат. Перемешивают, стерилизуют. Далее как в примере 1. Указанные компоненты берут в следующем соотношении в 1 мл раствора:

Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,00029

Пролонгатор: поливиниловый спирт, г – 0,02

Стабилизатор: этоний, г – 0,1

Трилон Б, г – 0,1

Регулятор pH: цитратный буфер до значения pH среды 6,0

Растворитель: декстроза, г – 0,05

Вода дистиллированная, мл – остальное.

[0026] Пример 3.

[0027] Берут натрия карбоксиметилцеллюлозу, хлоргексидин, бутилокситолуол, натрия нитрат. Добавляют фосфатный буфер до значения pH среды 7,0. Компоненты смешивают. Добавляют ондансетрона гидрохлорида дигидрат. Смешивают, стерилизуют. Далее как в примере 1. Указанные компоненты берут в следующем соотношении в 1 мл раствора:

Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,00029

Пролонгатор: натрия карбоксиметилцеллюлоза, г – 0,02

Стабилизатор: хлоргексидин, г – 0,0001

Бутилокситолуол, г – 0,0001

Регулятор pH: фосфатный буфер до значения pH среды 7,0

Растворитель: натрия нитрат, г – 0,001

Вода дистиллированная, мл – остальное.

[0028] Пример 4.

[0029] Берут гидроксиметилцеллюлозу, бензэтония хлорид, бутилокситолуол, натрия сульфат. Добавляют боратный буфер до значения pH среды 7,4.

Компоненты смешивают. Добавляют ондансетрона гидрохлорида дигидрат. Перемешивают, стерилизуют. Далее как в примере 1. Указанные компоненты берут в следующем соотношении в 1 мл раствора:

Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,00029

Пролонгатор: гидроксиметилцеллюлоза, г – 0,003

Стабилизатор: бензэтония хлорид, г – 0,0005

Бутилокситолуол, г – 0,0008

Регулятор pH: боратный буфер до значения pH среды 7,4

Растворитель: натрия сульфат, г – 0,001

Вода дистиллированная, мл – остальное.

[0030] Пример 5.

[0031] Берут метилцеллюлозу, бензалкония хлорид, трилон Б, натрия хлорид. Добавляют боратный буфер до значения pH среды 8,5. Компоненты смешивают. Добавляют ондансетрона гидрохлорида дигидрат. Перемешивают, стерилизуют. Далее как в примере 1. Указанные компоненты берут в следующем соотношении в 1 мл раствора:

Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,00029

Пролонгатор: метилцеллюлоза, г – 0,001

Стабилизатор: бензалкония хлорид, г – 0,00005

Трилон Б, г – 0,0003

Регулятор pH: боратный буфер до значения pH среды 8,5

Растворитель: натрия хлорид, г – 0,009

Вода дистиллированная, мл – остальное.

[0032] Пример 6.

[0033] Берут гидроксипропилметилцеллюлозу, борную кислоту, трилон Б, натрия хлорид. Добавляют ацетатно-боратный буфер до значения pH 7,0. Компоненты смешивают. Добавляют ондансетрона гидрохлорида дигидрат. Перемешивают, стерилизуют. Далее как в примере 1. Указанные компоненты берут в следующем соотношении в 1 мл раствора:

Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,0001

Пролонгатор: гидроксипропилметилцеллюлоза, г – 0,005

Стабилизатор: борная кислота, г – 0,02

Трилон Б, г – 0,0003

Регулятор pH: ацетатно-боратный буфер до значения pH среды 7,0

Растворитель: натрия хлорид, г – 0,009

Вода дистиллированная, мл – остальное.

[0034] Пример 7.

[0035] Берут поливинилпирролидон, бензалкония хлорид, трилон Б, натрия

хлорид. Добавляют цитратный буфер до значения pH среды 5,0. Компоненты смешивают. Добавляют ондансетрона гидрохлорида дигидрат. Перемешивают, стерилизуют. Далее как в примере 1. Указанные компоненты берут в следующем соотношении в 1 мл раствора:

Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,000001

Пролонгатор: поливинилпирролидон, г – 0,0005

Стабилизатор: бензалкония хлорид, г – 0,00005

Трилон Б, г – 0,0002

Регулятор pH: цитратный буфер до значения pH среды 5,0

Растворитель: натрия хлорид, г – 0,009

Вода дистиллированная, мл – остальное.

[0036] Пример 8.

[0037] Берут поливиниловый спирт, нипагин, бутилокситолуол, натрия хлорид.

Добавляют цитратный буфер до значения pH среды 6,6. Компоненты смешивают. Добавляют ондансетрона гидрохлорида дигидрат. Перемешивают, стерилизуют. Далее как в примере 1. Указанные компоненты берут в следующем соотношении компонентов в 1 мл раствора:

Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,0001

Пролонгатор: поливиниловый спирт, г – 0,02

Стабилизатор: нипагин, г – 0,0015

Бутилокситолуол, г – 0,0002

Регулятор pH: цитратный буфер до значения pH среды 6,6

Растворитель: натрия хлорид, г – 0,009

Вода дистиллированная, мл – остальное.

[0038] Пример 9.

[0039] Берут натрия карбоксиметилцеллюлозу, метилпарабен, трилон Б, натрия

хлорид. Добавляют ацетатно-боратный буфер до значения pH среды 7,8.

Компоненты смешивают. Добавляют ондансетрона гидрохлорида дигидрат.

Перемешивают, стерилизуют. Далее как в примере 1. Указанные компоненты берут в следующем соотношении компонентов в 1 мл раствора:

Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,000001

Пролонгатор: натрия карбоксиметилцеллюлоза, г – 0,02

Стабилизатор: метилпарабен, г – 0,02

Трилон Б, г – 0,0002

Регулятор pH: ацетатно-боратный буфер до значения pH среды 7,8

Растворитель: натрия хлорид, г – 0,009

Вода дистиллированная, мл – остальное.

Промышленная применимость

- [0040] Указанные композиции позволяют обеспечить дозируемый профилактический и лечебный антидистрофический эффект содержащихся в них пониженных доз активного компонента, а также стерильность и необходимые физико-химические свойства раствора (вязкость, pH, прозрачность, цветность).
- [0041] Лабораторные испытания перечисленных композиций на модели экспериментальной катаракты лабораторных животных показали, что оно нетоксично, апиrogenно, не обладает местнораздражающим действием.

Список ссылок

- [0042] Список ссылок следующий:

Патентная литература

- [0043] Патентная литература 1: RU 2411926 C2 (КОРСАКОВА, Н) 2009.01.13, страница 1, абстракт.
- [0044] Патентная литература 2: RU 2418568 C2 (КОРСАКОВА, Н) 2009.04.20, страница 1, абстракт.
- [0045] Патентная литература 3: UK 2153821 A (GLAXO GROUP LIMITED) 1984.01.25, page 1, abstract.
- [0046] Патентная литература 4: EP 0226266 A2 (GLAXO GROUP LTD) 1985.06.25, page 1, abstract.
- [0047] Патентная литература 5: RU 2371098 C1 (КОРСАКОВА, Н) 2008.05.22, страница 1, абстракт.
- [0048] Патентная литература 6: RU 2637875 C2 (КОРСАКОВА, Н) 2015.09.21, страница 1, абстракт.
- [0049] Патентная литература 7: RU 2720676 C2 (КОРСАКОВА, Н) 2019.07.22, страница 1, абстракт.

Непатентная литература

- [0050] Непатентная литература 1: МАЛЬЦЕВ, Эдуард. Биологические особенности и заболевания хрусталика. Одесса: Астропринт, 2002, ISBN 966-549-716-2, страниц 448.
- [0051] Непатентная литература 2: КОРСАКОВА, Н. Особенности биоаминного профиля хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека. Офтальмохирургия. 2007, №3, страницы 42-45, ISSN 0235-4160.
- [0052] Непатентная литература 3: КОРСАКОВА, Н. Иммуногистохимический анализ клеток хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека. Морфология. 2007, Т.132, №5, страницы

47-51, ISSN 1026-3543.

- [0053] Непатентная литература 4: KORSAKOVA, N. Immunohistochemical analysis of lens cells on formation of different types of age-related cataract in humans. Neuroscience and behavioral physiology. 2008, Vol.38, No.9, pages 887-890, ISSN 0097-0549. DOI: 10.1007/s11055-008-9066-6.
- [0054] Непатентная литература 5: КОРОЛЕВА, И. Возрастная катаракта: профилактика и лечение. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018, Т.18, №4, страницы 194-198, ISSN 2311-7729. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-194-198.
- [0055] Непатентная литература 6: ОГАНЕЗОВА, Ж. Каталин – эффективный препарат для лечения катаракты. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2014, Т.14, №3, страницы 176-179, ISSN 2311-7729.
- [0056] Непатентная литература 7: NAGAI, N. Effect of disulfiram eye drops on lipid peroxide formation via excessive nitric oxide in lenses of hereditary cataract ICR/f rats. Biol. Pharm. Bull. 2008, Vol.31, No.5, pages 981-985, ISSN 1347-5215 (Electronic). DOI: 10.1248/bpb.31.981.
- [0057] Непатентная литература 8: АРТЮШКОВА, Е. Сравнительное исследование эффективности комбинированных глазных капель Цитарин и глазных капель Тауфон при моделировании селениновой катаракты у крыс. Вестник новых медицинских технологий. 2008, Т.15, №2, страницы 11-13, ISSN 1609-2163.

Формула

- [Пункт 1] Глазные капли для профилактики и лечения возрастной катаракты ядерного вида, содержащие антагонист серотониновых рецепторов, а именно ондансетрона гидрохлорида дигидрат, в качестве активного компонента, отличающиеся тем, что они содержат ондансетрона гидрохлорида дигидрат в более широком диапазоне пониженной дозировки, а также они дополнительно содержат вспомогательные компоненты, повышающие терапевтический эффект активного компонента: вещества, обеспечивающие вязкость среды, вещества, поддерживающее pH среды, стабилизатор биологических, физико-химических свойств и/или устойчивости к контаминации микроорганизмами при следующем соотношении компонентов в 1 мл раствора:
- Ондансетрона гидрохлорида дигидрат, г – 0,000001 – 0,00029
Вещества, обеспечивающие вязкость среды в пределах 5 – 100 мм²/с
Вещества, поддерживающие pH среды в пределах 3,5 – 8,5
Стабилизатор, г – 0,00005 – 0,1
Растворитель, г – 0,001 – 0,05
Вода дистиллированная, мл – остальное.
- [Пункт 2] Глазные капли по пункту формулы 1, отличающиеся тем, что в качестве веществ, обеспечивающих вязкость среды, они содержат одно из следующих веществ: поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу или натрия карбоксиметилцеллюлозу, или их смесь.
- [Пункт 3] Глазные капли по пункту формулы 1, отличающиеся тем, что в качестве веществ, поддерживающих pH среды, они содержат ацетатный или цитратный, или фосфатный, или боратный буфер, или их смесь.
- [Пункт 4] Глазные капли по пункту формулы 1, отличающиеся тем, что в качестве стабилизатора-консерванта они содержат четвертичные аммониевые соединения или нипагин, или борную кислоту, или хлоргексидин, или метилпарабен.
- [Пункт 5] Глазные капли по пункту формулы 1, отличающиеся тем, что они содержат стабилизатор-антиоксидант: трилон Б или бутилтолуол в количестве 0,0001 – 0,1 г в 1 мл раствора.
- [Пункт 6] Глазные капли по пункту формулы 1, отличающиеся тем, что в качестве растворителя они содержат одно из следующих веществ: натрия хлорид, декстроза, натрия нитрат или натрия сульфат, или их

смесь.

- [Пункт 7] Глазные капли по пункту формулы 4, отличающиеся тем, что в качестве четвертичных аммониевых соединений они содержат одно из следующих веществ или их производных: этоний, бензэтония хлорид или бензалкония хлорид, или их смесь.
- [Пункт 8] Глазные капли по любому одному из пунктов формулы 1 – 7, отличающиеся тем, что их оптимальное значение вязкости раствора расположено в пределах 5 – 100 мм²/с.
- [Пункт 9] Глазные капли по любому одному из пунктов формулы 1 – 7, отличающиеся тем, что их оптимальное значение pH среды расположено в пределах 3,5 – 8,5.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2021/050244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER *A61K 9/08 (2006.01)* *A61K 47/00 (2006.01)*
A61K 31/4178 (2006.01) *A61P 27/12 (2006.01)*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/00, 9/08, 31/00, 31/4178, 47/00, A61P 27/02, 27/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
D, A	RU 2637875 C2 (KORSAKOVA NADEZHDA VITALEVNA) 07.12.2017	1-9
D, A	RU 2411926 C2 (KORSAKOVA NADEZHDA VITALEVNA) 20.02.2011	1-9
A	RU 2536958 C2 (OTKRYTOE AKTSIONERNOE OBSHCHESTVO "TATKHIMFARMPREPARATY") 27.12.2014	1-9
A	RU 2662364 C2 (OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "PROFIT FARM") 25.07.2018	1-9
A	CN 1899304 A (SOUTH CHINA SEA INST., OF OCEANOLOGY CAS) 24.01.2007	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 19 October 2021 (19.10.2021)	Date of mailing of the international search report 28 October 2021 (28.10.2021)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/050244

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61K 9/08 (2006.01)</i> <i>A61K 31/4178 (2006.01)</i> <i>A61K 47/00 (2006.01)</i> <i>A61P 27/12 (2006.01)</i> Согласно Международной патентной классификации МПК		
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) A61K 9/00, 9/08, 31/00, 31/4178, 47/00, A61P 27/02, 27/12 Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS		
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
D, A	RU 2637875 C2 (КОРСАКОВА НАДЕЖДА ВИТАЛЬЕВНА) 07.12.2017	1-9
D, A	RU 2411926 C2 (КОРСАКОВА НАДЕЖДА ВИТАЛЬЕВНА) 20.02.2011	1-9
A	RU 2536958 C2 (ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ") 27.12.2014	1-9
A	RU 2662364 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПРОФИТ ФАРМ") 25.07.2018	1-9
A	CN 1899304 A (SOUTH CHINA SEA INST., OF OCEANOLOGY CAS) 24.01.2007	1-9
☐ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов: "A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным "D" документ, цитируемый заявителем в международной заявке "E" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее "L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано) "O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. "P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение "X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности "Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста "&" документ, являющийся патентом-аналогом	
Дата действительного завершения международного поиска 19 октября 2021 (19.10.2021)		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 28 октября 2021 (28.10.2021)
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Уполномоченное лицо: Скандари О. Телефон № 8(495)531-64-81