

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014780

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2011.02.28**

(21) Номер заявки: **200700343**

(22) Дата подачи: **2007.02.19**

(51) Int. Cl. **A61K 9/08** (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(54) ОФТАЛЬМИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) **42/DEL/2007**

(32) **2007.01.05**

(33) **IN**

(43) **2008.08.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРОМЕД ЭКСПОРТС ПВТ. ЛТД. (IN)

(56) **US-A-6218428**
RU-C1-2108112
RU-A-2003101330

(72) Изобретатель:
**Колодкин Алексей Михайлович, Советкин
Дмитрий Станиславович (RU), Читра Ар-
винд, Деепак Бахри (IN)**

(74) Представитель:
**Виноградов С.Г., Дунай Д.М., Венско А.Н.
(BY)**

(57) Настоящее изобретение относится к новой композиции, содержащей эффективное количество адренергического агониста в сочетании с офтальмологически совместимым носителем, применяемой для лечения ослабления цилиарного напряжения и для релаксации цилиарных мышц.

B1

014780

014780

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на создание офтальмической композиции для ослабления внутриглазного давления и релаксации цилиарных мышц.

Предпосылки к созданию изобретения

Сложный аппарат, расположенный в глазнице глазного яблока, обеспечивает контроль за человеческим зрением. Глаз в основном состоит из прозрачного хрусталика, расположенного непосредственно позади радужной оболочки. Хрусталик состоит из волокон, отходящих от эпителия радужной оболочки. По своей природе хрусталик эластичен и способен легко сжиматься и расправляться при необходимости и фокусироваться на объекте. Тонкие прочные подвешивающие связки прикреплены к хрусталику одним своим концом, и круговые цилиарные связки, или цилиарное тело, идущие вокруг внутренней части глаза, удерживают хрусталик на месте. Цилиарное тело содержит цилиарные мышцы, которые способствуют сжатию и расправлению хрусталика.

При зрительном восприятии объекта цилиарные мышцы глаза внутри цилиарного тела сокращаются, натягивая подвешивающие связки, которые, в свою очередь, натягивают капсулу хрусталика, тем самым обеспечивая фокусирование хрусталика в зависимости от света, исходящего от объекта. Лучи света, испускаемые объектом, попадают на сетчатку, в результате чего на сетчатке образуется перевернутое изображение объекта. Сформированное изображение преобразуется в электрические импульсы, передаваемые в мозг, в котором изображение преобразуется и воспринимается в вертикальном положении.

Изменение формы хрусталика для его фокусировки в зависимости от расстояния называется "аккомодацией", или "амплитудой аккомодации". Амплитуда аккомодации глаза является максимальной величиной, которую хрусталик глаза способен аккомодировать. Эта величина является исключительно высокой в молодом возрасте и уменьшается по мере старения человека. Постоянное напряжение на цилиарные мышцы, в результате чего глаз фокусируется на единичном объекте, таком как компьютер, может вызвать большое напряжение цилиарных мышц и привести к иным осложнениям.

При близорукости изображение формируется перед сетчаткой, а не на сетчатке, в результате чего хрусталик подвергается более значительным амплитудам аккомодации. Было обнаружено, что при близорукости цилиарные мышцы подвергаются постоянному сжатию в течение более длительного периода времени, в результате чего хрусталик становится более выпуклым и толстым. Постоянное использование компьютера и постоянное напряжение на цилиарные мышцы снижают их эффективное функционирование, а также отрицательно сказываются на гемодинамике глаза.

В настоящее время использование линз является одним из решений проблемы близорукости. Линзы обеспечивают точное фокусирование лучей света, исходящих от объекта, на сетчатке. Тем не менее, это не способствует повышению или восстановлению эффективности цилиарных мышц или гемодинамики глаза.

С целью устранения вышеуказанных проблем в данной области техники настоящее изобретение направлено на создание новой офтальмической композиции.

Описание изобретения

Настоящее изобретение соответственно направлено на создание новой композиции, содержащей эффективное количество адренергического агониста в сочетании с офтальмологически совместимым носителем. Адренергическим агонистом является гидрохлорид фенилэфрина. Носитель может представлять собой бензалконий хлорид. Количество гидрохлорида фенилэфрина находится в пределах от 5 до 500 мг, предпочтительно от 10 до 200 мг и наиболее предпочтительно 25 мг. Количество носителя может изменяться пропорционально количеству используемого агониста. Оно может находиться в пределах от 0,1 до 10 мг.

Композиция в соответствии с настоящим изобретением применяется при ослаблении внутриглазного давления, которое возрастает внутри цилиарного тела. При применении композиции обеспечивается расслабление цилиарных мышц. Неожиданно изобретатели обнаружили, что гидрохлорид фенилэфрина снижает высокое внутриглазное давление. Он является селективным для системы опосредуемого альфа 1-адренорецептором гидролиза фосфоинозитидов. Указанная селективность не вызывает мириаза и не приводит к вазоконстрикции микрососудов в цилиарном теле. В результате этого возросшее внутриглазное давление, вызванное постоянным напряжением, обусловленным фокусированием глаза на единичном объекте, снижается и, таким образом, обеспечивается расслабление цилиарных мышц.

С целью достижения вышеописанного эффекта необходимо, чтобы композиция контактировала с поверхностью глаза во время напряжения предпочтительно три раза в день. Если введение композиции продолжается в течение всего периода напряжения, человек может потенциально отказаться от использования линз.

Таким образом, изобретатели неожиданно обнаружили, что при контакте композиции с поверхностью глаза она способна достичь цилиарных мышц и ослабить создавшееся напряжение. Тем не менее, поскольку напряжение продолжается в течение определенного периода, необходимо использовать композицию на протяжении всего периода напряжения.

Ниже изобретение проиллюстрировано на следующих примерах, которые носят чисто иллюстра-

тивный характер и ни в коей мере не ограничивают объем настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1. Приготовление композиции

В соответствии с изобретением был приготовлен состав, содержащий 25 мг гидрохлорида фенилэфрина и 0,1 мг бензалконий хлорида на 1 мл. Композиция была преобразована в соответствующую лекарственную форму в виде раствора для дальнейшего применения.

Пример 2. Оценка композиции

С целью оценки воздействия симпатической ВНС на дистантную аккомодационную функцию глаз 28 пациентам (55 глаз), страдающим от близорукости, была введена инъекция симпатомиметического вещества - ирифрин 2,5%. Ирифрин 2,5% представляет собой альфа-адренергический агонист и содержит 25 мг гидрохлорида фенилэфрина и 0,1 мг бензалконий хлорида на 1 мл; он представляет собой раствор, легко проникающий в глазные ткани, и не оказывает системной активности. Лекарственный препарат был одобрен Фармацевтическим комитетом Департамента здравоохранения России 12.07.2001 г. (Регистрационное Свидетельство Р № 013268/01-2001 от 02.08.2001 г.) и вводился путем вливания по капле два раза в день (вечером и за 30 мин до сна) в течение 10-12 дней. Оценка эффективности лечения была проведена на основе результатов визометрии, субъективной оценки рефракции и путем измерения параметров аккомодационной функции: ближайшие и дальнейшие точки ясного зрения, абсолютные и относительные объемы аккомодации.

В целом, прием лекарственного препарата способствовал аутентичным ($p < 0,05$) изменениям следующих переменных значений: повышение остроты зрения, ослабление увеличения негативного сферического стекла, повышение БАФ, смещение наиболее удаленной точки ясного зрения (ТЯЗ) от глаза и, в конечном счете, увеличение абсолютных объемов аккомодации (АОА). Тем не менее, результаты проведенного лечения изменялись в зависимости от тонуса ВНС пациентов (см. таблицу).

Таблица. Динамические изменения значений рефракции и аккомодации у пациентов, страдающих близорукостью, после проведения лечения в зависимости от тонуса ВНС

Параметры	Нормотония		Ваготония		Симпатикотония	
	миопия/ расхождения		миопия/ расхождения		миопия/ расхождения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Острота зрения	0,12 0,08-0,17	0,18 0,13-0,23 $p=0,012$	0,20 0,11-0,3	0,23 0,14-0,32 $p>0,05$	0,25 0,14-0,35	0,29 0,18-0,4 $p>0,05$
Коррекция (диоптр)	-2,44 -2,8/-1,5	-2,18 -2,6/-1,4 $p=0,043$	-2,29 -2,9/-1,7	-2,16 -2,7/-1,6 $p=0,043$	-2,66 -3,7/-1,6	-2,44 -3,5/-1,3 $p>0,05$
БАФ (диоптр)	-2,18 -3,5/-0,9	-3,13 -4,4/-1,9 $p=0,028$	-0,95 -2,1/-0,2	-1,68 -2,1/-0,7 $p=0,018$	-1,13 -2,3/-1,6	-1,25 -2,3/-0,2 $p>0,05$
РР (см)	10,67 9,4-12,0	10,17 8,9-11,4 $p>0,05$	9,47 8,4-10,5	8,88 7,8-9,9 $p>0,05$	9,19 7,9-10,5	8,63 7,5-9,7 $p>0,05$
ТЯЗ (см)	40,88 35,2-46,6	43,38 39,0-47,8 $p>0,05$	39,53 36,3-42,8	43,18 40,0-46,4 $p=0,028$	39,19 33,5-44,9	40,69 34,4-46,9 $p>0,05$
АОА (диоптр)	7,94 6,5-9,4	8,54 7,1-10,0 $p=0,028$	8,50 7,3-9,7	9,52 8,2-10,8 $p=0,018$	9,21 7,5-10,9	9,58 8,0-11,2 $p>0,05$

Из таблицы видно, что благодаря проведенной терапии с использованием ирифрина 2,5% у пациентов с нормотонией и ваготонией произошло статистически значительное ($p > 0,05$) ослабление миопической рефракции, повышение БАФ и АОА за счет смещения ТЯЗ от глаза. Тем не менее, аутентические расхождения не наблюдались в группе пациентов с симпатикотонией ($p > 0,05$).

Очевидно, что значительный рефракционный и аккомодационный эффект ирифрина, наблюдаемый у нормотонических и ваготонических пациентов, мог бы быть обусловлен стимуляцией симпатически иннервированной части цилиарной мышцы и реализацией дистантных аккомодационных механизмов.

Аналогичные эффекты не были получены у симпатикотонических пациентов в ходе проведения настоящего исследования, т.к. симпатическая часть цилиарной мышцы, вероятно, оказалась активированной ввиду повышенного общего тонуса вегетативной нервной системы, и дальнейшая стимуляция цилиарной мышцы ирифрином 2,5% не привела к ожидаемой реакции аккомодации. В конечном счете, тонус ВНС у близоруких пациентов необходимо принимать во внимание до введения ирифрина.

Таким образом, полученные результаты ставят под сомнение сложившуюся точку зрения относительно того, что аккомодационный "спазм" является причиной возникновения близорукости. Развитие близорукости у дошкольников, вероятно, в наибольшей степени связано с возникновением характерного "функционального пареза" аккомодации, а не с реализацией дистантной аккомодации. Вышеуказанные механизмы в большей степени проявляются у ваго- и нормотонических пациентов, испытывающих чрезмерную зрительную нагрузку на парасимпатическую часть цилиарной мышцы не только в школьных, но и в домашних условиях (работа с компьютером и т.д.), а также, например, в случае пристального разглядывания объектов, расположенных на конечном расстоянии.

Выводы.

1. Тонус ВНС пациентов оказывает воздействия на функциональное состояние аккомодационного аппарата глаза, влияя на основные параметры ближайшей (БАФ) и дистантной (наиболее удаленная точка зрения) аккомодационной функции.

2. Состояние аккомодационной функции у школьников с легкой и средней степенью близорукости оказалась скорее ближе к "функциональному парезу" дистантной аккомодации, а не к близкофокусному аккомодационному "спазму".

3. Было обнаружено, что "функциональный парез" аккомодации у школьников с легкой и средней степенью близорукости развивается главным образом ввиду снижения тонуса симпатической ВНС.

4. Эффект рефракции, вызванный влиянием адренергического агониста - ирифрин 2,5% - связан с ослаблением миопической рефракции и с отдалением наиболее удаленной точки ясного зрения, что, тем самым, подтверждает наличие дистантной аккомодации, контролируемой симпатической ВНС.

5. Эффект рефракции и аккомодации адренергического агониста - ирифрин 2,5% - оказался наиболее выраженным у пациентов с относительным дефицитом симпатических реакций, т.е. у нормотонических и ваготонических пациентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Офтальмическая композиция, содержащая эффективное количество адренергического агониста в сочетании с офтальмологически совместимым носителем, которая является эффективной для ослабления цилиарного напряжения.

2. Композиция по п.1, в которой адренергический агонист является гидрохлоридом фенилэфрина.

3. Композиция по п.1, в которой носитель является бензалконий хлоридом.

4. Композиция по п.1, в которой количество гидрохлорида фенилэфрина находится в пределах от 5 до 500 мг.

5. Композиция по п.1, в которой количество гидрохлорида фенилэфрина составляет 25 мг.

6. Композиция по п.1, в которой количество бензалконий хлорида находится в пределах от 0,1 до 10 мг.

7. Применение офтальмической композиции, содержащей адренергический агонист в сочетании с офтальмологически совместимым носителем, для релаксации цилиарных мышц.

8. Применение офтальмической композиции по п.7, в котором адренергический агонист является гидрохлоридом фенилэфрина в количестве от 5 до 500 мг.

9. Применение по п.7, в котором носитель является бензалконий хлоридом в количестве от 0,1 до 10 мг.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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