(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
24 декабря 2014 (24.12.2014)

WIPO | PCT

(10) Номер международной публикации
WO 2014/204358 A1

(51) Международная патентная классификация:
A61K 31/13 (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 27/10* (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2014/000439

(22) Дата международной подачи:
18 июня 2014 (18.06.2014)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2013127609 18 июня 2013 (18.06.2013) RU

(72) Изобретатели; и

(71) Заявители : **ЗАХАРОВ, Иван Дмитриевич (ZAKHAROV, Ivan Dmitrievich)** [RU/RU]; ул. Саратовская, 3, корп. 2, кв. 95, Москва, 109125, Moscow (RU). **КОРИГОДСКИЙ, Александр Робертович (KORIGODSKIY, Aleksandr Robertovich)** [RU/RU]; ул. Русаковская, 25, кв. 190, Москва, 107113, Moscow (RU).

(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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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).

Опубликована:

— *с отчётом о международном поиске (статья 21.3)*

— *до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))*

(54) **Title**: DRUG FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF PROGRESSIVE MYOPIA AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS ON THE BASIS OF SAID DRUG

(54) **Название изобретения** : ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ БЛИЗОРУКОСТИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

(57) **Abstract**: The invention relates to medicine, in particular to ophthalmology, and is intended for strengthening the sclera in the event of progressive myopia. One of the aspects of the invention constitutes a drug for the prophylaxis and treatment of progressive myopia, said drug comprising an effective quantity of an amine with functional groups in the form of a salt or in the composition of a complex compound of a transition metal, or a mixture thereof, as the active component. The other aspects of the present invention are pharmaceutical preparations in which the drug mentioned is used, specifically: 1) an aqueous solution of the drug; 2) a medicinal ophthalmic film containing the drug; 3) a suspension of water and polymeric microcapsules containing the drug.

(57) **Реферат**: Изобретение относится к медицине, в частности к офтальмологии, и предназначено для укрепления склеры при прогрессирующей близорукости. Один из аспектов изобретения представляет собой лекарственное средство для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости, содержащее в качестве активного компонента эффективное количество амина с функциональными группами в виде соли или в составе комплексного соединения переходного металла или их смеси. Другими аспектами настоящего изобретения являются фармацевтические препараты, в которых применено названное лекарственное средство, а именно: 1) водный раствор лекарственного средства; 2) глазная лекарственная пленка, содержащая лекарственное средство; 3) суспензия из воды и полимерных микрокапсул, содержащих лекарственное средство.

WO 2014/204358 A1

Лекарственное средство для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости и фармацевтические препараты на его основе

Область техники

Изобретение относится к медицине, в частности к офтальмологии, и предназначено для укрепления склеры при прогрессирующей близорукости.

Уровень техники

Прогрессирующая близорукость остается одной из самых актуальных проблем современной офтальмологии. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в профилактике и лечении этого заболевания, последнее нередко приводит к развитию необратимых изменений глазного дна и к существенному снижению зрения в молодом трудоспособном возрасте, что становится причиной значительных ограничений в профессиональной деятельности или инвалидности по зрению (см. Либман Е.С., Рязанов Д.П., Калеева Э.В. «Инвалидность вследствие нарушения зрения в России». V Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. М., 2012, 2, 797-798 - [1]).

В связи с этим, разработка новых эффективных способов патогенетически ориентированной терапии этого заболевания глаз является весьма актуальной научно-практической задачей.

В настоящее время установлено, что одним из ведущих патогенетических факторов возникновения и прогрессирования миопии (близорукости), сопровождающегося удлинением глазного яблока в передне-заднем направлении, является растяжение и ослабление склеральной оболочки глаза, связанное с развитием в ее соединительной ткани дистрофического процесса (см. Аветисов Э.С. «Близорукость». М., 1999, 285 с. – [2]; Иомдина Е.Н. «Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции//Зрительные функции и их коррекция у детей» /Под ред. С.Э.Аветисова, Т.П.Кащенко, А.М.Шамшиновой. М., 2006, 163-183 – [3]; Curtin B.J. «The Myopias: Basic science and clinical management»// Harper and Row. Philadelphia. 1985 – [4]).Этот процесс проявляется в деструкции фибриллярных

структур, снижении в склере по мере роста миопической рефракции уровня нерастворимого коллагена и повышении уровня его растворимых фракций, что свидетельствуют об определенной незрелости коллагеновых структур склеры и о преобладании процессов их катаболизма над процессами синтеза. Такой дисбаланс во многом связан с недостаточным образованием внутри- и межмолекулярных связей (сшивок), стабилизирующих склеральный коллаген (см. Bailey A.J. «Intermediate labile intermolecular cross-links in collagen fibrils» // Biochim. Biophys. Acta. 1968. v.160, 447-453 – [5]). Как известно, поперечные сшивки играют исключительно важную роль в формировании оптимальных биомеханических характеристик ткани, поэтому выявленное снижение уровня поперечной связанности коллагена склеры при прогрессирующей миопии является важнейшим фактором, приводящим к ослаблению ее опорной функции и, как следствие, к удлинению передне-задней оси глаза и прогрессированию близорукости [3].

В связи с этим были разработаны различные методы укрепления этой оболочки глаза. В частности, широкое применение получили также хирургические методы укрепления склеры, предусматривающие использование различных пластических материалов (донорских и синтетических), которые располагались вокруг глазного яблока, захватывая задний полюс глаза и осуществляя его механическую поддержку, а также частично стимулируя склеральную ткань продуктами диссоциации трансплантатов. (см. Е.П. Тарутта. «Склероукрепляющее лечение и профилактика осложнений прогрессирующей близорукости //Зрительные функции и их коррекция у детей» /Под ред. С.Э. Аветисова, Т.П. Кащенко, А.М. Шамшиновой. М., 2006, 191-202 – [6]; Ward B., Tarutta E. «The efficacy and safety of posterior pole buckles in the control of progressive high myopia//Eye», (Lond). 2009 Dec; 23(12):2169-74 – [7].)

Недостатком существующих склероукрепляющих вмешательств является то, что клинически значимый эффект (стабилизация длины передне-задней оси глаза и рефракции) ограничивается в основном 1-2 годами, а затем (в отдаленные сроки наблюдения) прогрессирование миопии возобновляется [6]. Это обусловлено тем, что сама структура миопической склеры и после лечения остается патологически измененной, а поддерживающие свойства вв имплантатов со временем ослабевают.

Для укрепления ослабленной миопической склеры использовался также способ, предусматривавший введение под тенонову капсулу (фасцию) глаза на

задненаружную поверхность склеры вспенивающуюся гелеобразную полимерную композицию на основе сухого компонента, жидкого водосодержащего компонента, 3%-ного раствора перекиси водорода и комплексного соединения меди и пиридоксина –дихлорид[2-метил-3-окси-4,5-ди(оксиметил)-пиридин] меди (II) (МНН – «Купир»), содержание которого в композиции составляет 0,11-0,31вес.%. (см. Патент РФ 2012336.«Состав для лечения прогрессирующей близорукости» Аветисов Э.С., Винецкая М.И., Иомдина Е.Н. и др. – [8]). Полученная вспененная композиция в процессе постепенной деградации замещалась новообразованной соединительной тканью (капсулой), на поверхности склеры, в результате чего формировался новый биокомпозит «склера-соединительная ткань». Через 6 мес. после введения состава с Купиром толщина сформированной капсулы составляет в среднем 146 мкм, в то время как при введении полимерной композиции без Купира – 109 мкм. При этом биомеханические свойства новообразованного комплекса «склера-соединительная ткань» изменяются незначительно и статистически недостоверно: так модуль упругости (наиболее важный параметр, свидетельствующий об эффекте склероукрепления) после введения состава с Купиром составляет 27,1±2,3 MPa, а при введении состава без Купира 25,3±1,9 MPa.

Таким образом, Купир, содержание которого в используемой композиции составляет всего 0,11-0,31вес.%, способствует ускорению образования соединительно-тканной капсулы и значительно увеличивает её толщину, но практически не способствует упрочнению самой склеры в целом, что необходимо для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости.

Кроме того, процесс вспенивания композиции может привести к невоспроизводимым результатам, а сама вспененная композиция, находящаяся под теноновой капсулой не менее 12 мес. до полной резорбции, может существенно травмировать прилегающие ткани глаза.

Данное техническое решение принято за ближайший аналог.

Как констатировалось выше, введение в состав пенокомпозиции, предназначенной для склероукрепления, комплексного соединения меди и пиридоксина (Купира) ускоряет образование соединительно-тканной капсулы на поверхности склеры и увеличивает её толщину. При этом не происходит достоверного увеличения биомеханических характеристик сформированного

биокомпозита «склера-соединительная ткань» и, в частности, модуля упругости – наиболее важного показателя, свидетельствующего о склероукреплении, а также не установлено влияния концентрации используемого Купира (в пределах указанного диапазона) на биомеханические свойства сформированного биокомпозита«склера-соединительная ткань».

С целью уточнения влияния концентрации Купира на биомеханические свойства биокомпозита был проведен эксперимент, при котором воспроизводились условия приготовления, а также введения пенокомпозиции, приведенной в прототипе. Концентрация вводимого в пенокомпозицию Купира варьировалась в диапазоне 0,25-0,50 вес.%. Результаты эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1. Модуль упругости склерального биокомпозита при использовании вспенивающейся полимерной композиции в зависимости от содержания Купира, вес.%

№	Содержание Купира в вспенивающейся полимерной композиции, вес.%	согласно прототипу		дополнительные измерения	
		Модуль упругости*, МПа	Повышение модуля упругости по сравнению с исходной композицией, %	Модуль упругости, МПа	Повышение модуля упругости по сравнению с исходной композицией, %
1	0	25,3 ± 1,9	-	32,3	-
2	0,25	-	-	33,2	2,8
3	0,31	27,1 ± 2,3	7,1	30,5	- 4,9
4	0,35	-	-	32,9	1,9
5	0,50	отсутствие вспенивания композиции			

*Измеренный модуль упругости представляет собой усредненный результат 5 параллельных измерений.

Как видно из представленных результатов при увеличении концентрации Купира до 0,35 вес.% не происходит достоверного увеличения модуля упругости, а при дальнейшем его повышении не происходит вспенивания пенокомпозиции и формирования пеногеля.

Таким образом, проведенный эксперимент свидетельствует о том, что используемая добавка Купир, при малых концентрациях, ускоряя процесс образования соединительной ткани (капсулы) на поверхности склеры и увеличивая ее толщину, практически не приводит к укреплению склеры в целом. Дальнейшее же повышение концентрации Купира при использовании его в составе пенокомпозиции, как указывалось, технически невозможно.

Также при испытании прототипа было выявлено, что ионы меди (II), присутствующие в Купире, несмотря на то, что они входят в состав медь-зависимого белка – фермента лизилоксидазы, при используемой концентрации не вызывают повышения биомеханической устойчивости миопической склеры.

Нами было предположено, что для проникновения в склеру и сшивания коллагеновых структур склеры необходимо достижение некоторой минимальной концентрации потенциального сшивающего агента, что обеспечивает принципиально иной процесс сшивки коллагена.

Для подтверждения этого предположения был проведен эксперимент, при котором комплексное соединение меди и пиридоксина – Купир вводился однократной инъекцией под тенонову капсулу в виде водного раствора, при этом его концентрация варьировалась в диапазоне 0,15-0,70 вес.%. Результаты эксперимента приведены в таблице 2.

Таблица 2. Модуль упругости склеры при использовании водного раствора Купира в зависимости от его содержания. Одноразовая инъекция состава.

№	Содержание Купира в водной композиции, вес.%	Результаты испытаний	
		Модуль упругости, МПа	Повышение модуля упругости*, %
1	0	9,43	-
2	0,15	9,54	1,14
3	0,30	9,08	-3,70
4	0,35	9,22	-2,22
5	0,45	9,74	3,24
6	0,70	9,98	5,80

*По сравнению с интактной склерой.

Было установлено, что повышение модуля упругости склеры, через 30 дней после проведенных инъекций происходит только при концентрации Купира 0,45-0,70 вес.%.

В данном случае, очевидно, что использование Купира в виде водной композиции (при концентрации не менее 0,45 вес.%) оказывает прямое и выраженное склероукрепляющее воздействие не за счет формирования на поверхности склеры дополнительной соединительной ткани, а именно за счет непосредственного действия на структуру самой склеры, повышая ее механическую устойчивость. При этом склероукрепляющий эффект достигается за значительно меньшее время (за 1 мес. вместо 6 мес.).

Сущность изобретения

Задача предлагаемого изобретения состоит в создании лекарственного средства (далее также – композиция), способствующего существенному и быстрому увеличению упруго-прочностных характеристик склеры и обеспечивающего достижение воспроизводимых результатов в процессе укрепления этих оболочек глаза. Ещё одной задачей является создание лекарственного средства, основные компоненты которого предпочтительно были бы продуктами природного происхождения или получены на основе таких продуктов и, соответственно, характеризовались бы минимальной иммунной реакцией организма и меньшей вероятностью побочных эффектов, нежели известные из уровня техники аналоги.

Техническим результатом от использования заявляемого решения является укрепление склеры при прогрессирующей миопии и снижение сроков такого укрепления путем активации поперечной сшивки молекул коллагена склеры, исключение травмирующих, токсических и воспалительных действий на глазное яблоко и окружающие его ткани орбиты при лечении прогрессирующей близорукости.

Технический результат достигается за счет создания и использования лекарственного средства для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости, содержащего в качестве активного компонента эффективное количество амина с функциональными группами в виде соли или в составе комплексного соединения переходного металла или их смеси. Содержащийся в заявляемой композиции амин с функциональными группами различной природы, способствует укреплению склеры и повышению ее биомеханической стабильности за счёт эффективного поперечного сшивания коллагеновых цепей.

Используемые амины с функциональными группами (далее также АФГ) в соответствии с настоящим изобретением имеют в своём составе первичные и/или вторичные и/или третичные аминогруппы, а также гуанидиновые и/или гидроксильные, и/или альдегидные группы. Все эти функциональные группы, за исключением третичных аминогрупп, потенциально являются реакционноспособными и могут участвовать в процессах сшивки коллагеновых молекул. При этом в молекуле амина с функциональными группами, выполняющего роль сшивающего агента, таковых должно быть не менее двух.

Особым критерием в выборе этих материалов является их нетоксичность или минимальная токсичность, поэтому большинство из используемых соединений – природного происхождения. В соответствии с настоящим изобретением в качестве аминов с функциональными группами могут применяться аминоспирты, аминокислоты, производные этих аминокислот, олигопептиды, полипептиды, полиамины, производные 3-гидрокси-2-метилпиридина, аминосахариды или их смесь.

В качестве аминоспиртов используются синтетические первичные амины, содержащие две и более гидроксиметильные группы, например: 2-амино-2-метил-1,3-пропандиол, трис(гидроксиметил)аминометан или их смесь.

В качестве аминокислот используются известные природные и синтетические аминокислоты, содержащие основные амино- или гуанидиновую группы, например: 2,4-диаминобутановая кислота, орнитин (2,5-диаминопентановая кислота), лизин (2,6-диаминогексановая кислота), гидроксилизин (2,6-диамино-5-гидроксигексановая кислота), 2,7-диаминогептановая кислота, 2,8-диаминооктановая кислота, 2,9-диаминононановая кислота, 2,10-диаминодекановая кислота, 2,12-диаминододекановая кислота, аргинин (2-амино-5-гуанидиновалериановая кислота) или их смесь. При этом могут быть использованы D-, L-(природные) оптические изомеры или их D,L-смесь (рацемат) указанных аминокислот.

В качестве производных приведенных выше аминокислот используются их лактамы и сложные эфиры (содержащие этерифицированные аминокислотные карбоксильные групп).

В качестве лактамов используются лактамы 2,4-диаминобутановой кислоты, орнитина (2,5-диаминопентановой кислоты), лизина (2,6-диаминогексановой

кислоты), гидроксилизина (2,6-диамино-5-гидроксигексановой кислоты), 2,7-диаминогептановой кислоты, 2,8-диаминооктановой кислоты, 2,9-диаминононановой кислоты, 2,10-диаминодекановой кислоты, 2,12-диаминододекановой кислоты, аргинина (2-амино-5-гуанидиновалериановой кислоты) или их смесь. При этом могут быть использованы лактамы D-, L-(природные) оптических изомеров или их D,L-смесь (рацемат) указанных аминокислот.

В качестве сложных эфиров, приведенных выше аминокислот, используют их этиловый эфир, пропиловый эфир, изопропиловый эфир, трет-бутиловый эфир, каприловый эфир, ундециловый эфир, лауриловый эфир, миристиловый эфир, олеиловый эфир, стеариловый эфир, эфир 1,2-пропиленгликоля, эфир 1,3-бутиленгликоля, эфир 1,4-бутиленгликоля, эфир глицерина или их смесь. При этом могут быть использованы сложные эфиры D-, L-(природные) оптических изомеров или их D,L-смесь (рацемат) указанных аминокислот.

В качестве олигопептидов используют гетеромерные олигопептиды, имеющие, по крайней мере, одно звено L-орнитина, L-лизина или L-гидроксилизина, например, дипептиды: L-аланин-L-лизин, L-аргинин-L-лизин, L-валин -L-лизин, L-гидроксилизин-L-лизин, L-гидроксипролин-L-лизин, L-гистидин-L-лизин, глицин-L-лизин, L-изолейцин-L-лизин, L-лейцин-L-лизин, L-метионин-L-лизин, L-пролин-L-лизин, L-серин-L-лизин, L-тирозин-L-лизин, L-треонин-L-лизин, L-триптофан-L-лизин, L-фенилаланин-L-лизин, L-цистеин-L-лизин, или трипептиды: L-аланин-L-гистидин- L-лизин, L-аргинин-L-гистидин-L-лизин, L-валин -L- гистидин-L-лизин, L-гидроксилизин-L-гистидин-L-лизин, L-гидроксипролин-L-гистидин- L-лизин, L-гистидин-L-гистидин-L-лизин, глицин-L-гистидин-L-лизин, L-изолейцин-L-гистидин-L-лизин, L-лейцин-L-гистидин-L-лизин, L-метионин-L-гистидин-L-лизин, L-пролин-L-гистидин-L-лизин, L-серин-L-гистидин-L-лизин, L-тирозин-L-гистидин-L-лизин, L-треонин-L-гистидин-L-лизин, L-триптофан-L-гистидин-L-лизин, L-фенилаланин-L-гистидин-L-лизин, L-цистеин-L-гистидин-L-лизин или их смесь.

В качестве полипептидов используют гомомерные соединения, полученные на основе аминокислот, содержащих две аминогруппы: поли-L-орнитин, поли-L-лизин, поли-L-гидроксилизин, поли-L-аргинин или их смесь. При этом используют

соединения, имеющие молекулярную массу от 300 (соответствует димеру) до 30000.

В качестве полиаминов могут использоваться природные или модифицированные природные соединения, содержащие 2-4 основные аминогруппы или гуанидиновые группы, в частности:

-диамины или аминогуанидины: путресцин (1,4-диаминбутан), 2-гидроксипутресцин, кадаверин (1,5-пентаметилендиамин), агматин [1-(4-аминобутил)гуанидин], 1,8-диаминооктан, 1,12-диаминододекан, 2,2'-(этилендиокси)бис(этиламин), 4,9-диокса-1,12-додекандиамин, 3,6,9-триокса-1,11-ундекандиамин, 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин или их смесь;

-спермидин и его производные: 1-метилспермидин, 2-метилспермидин, 3-метилспермидин, 8-метилспермидин, 1,1-диметилспермидин, 2,2-диметилспермидин, 3,3-диметилспермидин, 5,5-диметилспермидин, 5,8-диметилспермидин, 8,8-диметилспермидин, 2-гидроксиспермидин, гомоспермидин или их смесь;

-спермин и его производные: спермин, 1-метилспермин, 6- метилспермин, 1,12-диметилспермин, 5,8-диметилспермин, 1,1,12,12-тетраметилспермин, 3,3,10,10 - тетраметилспермин, норспермин, или их смесь.

В качестве производных 3-гидрокси-2-метилпиридина используются природные соединения различного строения, содержащие основнуютретичную аминогруппу, например: пиридоксин, пиридоксин-5-фосфат, пиридоксаль, пиридоксаль-5-фосфат, пиридоксамин, пиридоксамин-5-фосфат или их смесь.

В качестве аминосахаридов используют природные соединения, содержащие основную первичную аминогруппу, например: D-глюкозамин (хитозамин) (2-амино-2-дезокси-D-глюкоза), D-галактозамин (хондрозамин) (2-амино-2-дезокси-D-галактоза), D-маннозамин (2-амино-2-дезокси-D-манноза), D-фукозамин (2-амино-2,6-дидезокси-D-галактоза), нейраминовая кислота (5-амино-3,5-дезокси-D-глицеро-D-галактононулозоновая кислота) или их смесь.

Вышеназванные олигопептиды и полипептиды, а также полиамины из-за своей высокой эффективности могут использоваться в качестве лекарственного средства в концентрациях меньших, чем заявляемые интервалы концентраций, приведенные ниже для разных типов фармацевтических препаратов. Эта

концентрация может составлять 0,05-0,3 вес.%. Однако предпочтительно их использовать в сочетании с другими АФГ, например, с аминокислотами, так, чтобы суммарная концентрация обоих типов сшивателей находилась в заявляемом интервале.

АФГ имеют в своём составе основные аминогруппы и их водные растворы имеют щелочную реакцию. Поэтому их использование возможно только в нейтрализованной форме – в виде соли или комплексного соединения с катионом переходного металла. Такого рода соль может быть получена при нейтрализации амина с функциональными группами кислотой.

В качестве кислот для нейтрализации АФГ в соответствии с настоящим изобретением используются низкомолекулярные кислоты синтетического или природного происхождения, имеющие одну или несколько кислотных групп и образующие нетоксичные или малотоксичные соли, например: неорганические – хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, серная, фосфорная кислота или органические кислоты – уксусная, дихлоруксусная, пивалевая (триметилуксусная кислота), гликолевая, молочная, глутаминовая, или пироглутаминовая, или аспарагиновая кислота, или аскорбиновая, или валерьяновая, или пеларгоновая, или каприновая, или ундециловая, или лауриновая, или миристиновая, или ундециленовая, или сорбиновая, или пировиноградная кислота, или янтарная, или фумаровая, или малеиновая, или адипиновая, или пимелиновая, или себациновая, или азелаинова кислота, или яблочная, или винная, или лимонная, никотиновая (витамин РР), салициловая, 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензолуксусная (Диклофенак), галловая (3,4,5-триоксибензойная кислота), пантоеновая, пантотеновая (витамин В3), фолиевая (витамин В9), азиатиковая, мадекассоновая кислота или их смесь.

Низкомолекулярные кислоты могут использоваться также в частично нейтрализованной форме, которую получают при их нейтрализации основанием до степени нейтрализации не более 0,8. При этом в качестве основания используются гидроксиды щелочных и щелочно-земельных металлов (Na, K, Ca, Mg), амины: аммиак, первичные, вторичные, третичные органические амины или их смесь.

Кроме низкомолекулярных кислот для нейтрализации АФГ могут использоваться полимерные кислоты: полиакриловая кислота, сополимеры акриловой кислоты, их частично нейтрализованная соль или их смесь, причём в

качестве сополимеров акриловой кислоты используют метакриловую, малеиновую, итаконовую кислоту, N-винилпирролидон или их смесь. Указанные полиакриловая кислота и сополимеры акриловой кислоты имеют сравнительно небольшую молекулярную массу 300-30000 и относятся к олигомерным соединениям. Соответствующие высокомолекулярные соединения, имеющие молекулярную массу Mn более 30000, не могут использоваться для решения поставленной задачи, поскольку их вывод из организма затруднён.

На основе используемых полимерных кислот и органических аминов, содержащих две и более аминогруппы, при стехиометрическом соотношении компонентов или близким к нему получают супрамолекулярные системы, соответственно, лестничной или решётчатой структуры. От упорядоченных систем следует ожидать пролонгированного действия благодаря многоцентровому связыванию полиаминов и пониженной диффузионной подвижностью этой супрамолекулярной системы в целом.

Известно, что в глазах с высокой миопией (в экваториальном и заднем отделах склеры, а также в сосудистой оболочке) выявлено достоверное снижение уровня цинка, меди, железа и некоторых других микроэлементов, принимающих участие в метаболизме соединительной ткани, в частности, в процессе образования стабилизирующих поперечных связей в коллагеновом волокне, а также в функционировании антиокислительной защитной системы организма (см.Е.Н. Иомдина. «Биомеханика склеральной оболочки глаза при миопии: диагностика нарушений и их экспериментальная коррекция». Дисс. докт. биол. наук. М., 2000, 316 с. - [9]). Дисбаланс указанных микроэлементов, связанный с нарушением структуры склеры при миопии, является одним из существенных факторов, обусловливающих изменение биомеханических характеристик склеры, т.е. ослабление ее опорных свойств. Поэтому введение в композицию наряду с АФГ соединений переходных металлов (меди и цинка) для решения поставленной задачи укрепления ткани склеры физиологически целесообразно.

Наилучшей формой использования этих переходных металлов в соответствии с настоящим изобретением является их применение в иммобилизованном виде – в виде комплексных соединений с используемыми аминами. Указанные катионы переходных металлов взаимодействуют с основными аминами, а также аминокислотами, давая устойчивые нейтральные комплексы (координационные

соединения)(см. «Координационная химия» Скопенко В.В., Цивадзе А.Ю, Савранский Л.И, Гарновский А.Д. М.: ИКЦ «Академкнига», 2007, 487 с. -[10]).

Как известно, в комплексных соединениях центральный атом (комплексообразователь) связывает одну или несколько молекул лиганда в зависимости от координационного числа комплексообразователя и дентности лиганда (количество в нём функциональных групп – связывающих центров).

Амины с функциональными группами при взаимодействии с катионами переходных металлов обычно выступают как бидентные лиганды. В то же время, катионы Cu^{2+} и Zn^{2+} имеют координационное число 4, поэтому при взаимодействии аминов с функциональными группами они образуют устойчивые комплексные соединения с двумя молекулами этих лигандов. (см. Conato C.; Contino A.; Maccarrone G.; Magr A.; Remelli M.; Tabb G.Copper(II) complexes with l-lysine and l-ornithine: is the side-chain involved in the coordination? - A thermodynamic and spectroscopic study. Thermochimica Acta, 362, № 1, 2000, 13-23. – [11];.Н.Г. Фурманова, Ж.И. Бердалиева, Т.С. Черная, В.Ф. Реснянский, Н.К. Шыйтиева, К.С. Сулайманкулов. Синтез и кристаллические структуры координационных соединений пиридоксина с сульфатами цинка и кадмия. Кристаллография. 2009, 54, №2, 255-261 – [12]).

Указанные переходные металлы – катионы Cu^{2+} и Zn^{2+} используются в составе солей со следующими анионами: хлорид, бромид, нитрат, сульфат, ацетат, гликолат, лактат или их смесь.

Все перечисленные соединения АФГ(сшивающие соединения) – разновидности заявленного лекарственного средства, применяемого для укрепления склеры.

Настоящее техническое решение предусматривает использование лекарственного средства в различных лекарственных формах:

- в виде водного раствора для инъекций;

- в составе глазной лекарственной плёнки, вводимой под тенонову капсулу на поверхность склеры через микроразрез;

- в составе полимерных микрокапсул, используемых в виде водной суспензии для инъекций.

Получение лекарственного средства

Соединения АФГ могут быть получены в водной среде и применяться без выделения в виде раствора. Соединения АФГ могут быть получены в среде этанола или смеси вода-этанол, предпочтительно в концентрированном виде, и применяться без выделения, например, для получения лекарственных плёнок или микрокапсул.

Соединения АФГ могут быть выделены после получения в сухом виде при удалении используемых растворителей и в дальнейшем использоваться для приготовления соответствующих растворов. При этом некоторые соединения АФГ выпускаются в качестве реактива.

Кроме того, соединения АФГ, будучи расплавленными, могут перерабатываться совместно с полимерным связующим в микрокапсулы и другие изделия пролонгированного действия, например, экструзионным способом.

Заявленное лекарственное средство на основе соли АФГ приготовляется при нейтрализации исходного основного АФГ соответствующей кислотой, взятой в стехиометрическом количестве или близким к нему, что определяется необходимым конечным значением pH. Поскольку кислоты, используемые для нейтрализации АФГ в соответствии с настоящим изобретением, в большинстве своём – слабые, их необходимо использовать в количествах, превышающих стехиометрические для достижения нейтральных значений pH. Реакция получения соли АФГ проводится в дистиллированной воде, изотоническом растворе, этаноле, или их смеси.

Лекарственное средство может быть также получено при растворении в водной среде уже имеющейся (предварительно полученной) соли амина с функциональными группами и кислоты, обычно, сильной, например, хлористоводородной. В этом случае корректировка величины pH до необходимого значения может осуществляться добавлением соответствующих количеств основания, предпочтительно амина, например, трис(гидроксиметил)аминометана, или пиридоксина.

Заявляемая лекарственная композиция должна иметь pH 6,5-8,0, предпочтительно 7,0-7,4.

Для нейтрализации соединений АФГ, в качестве полимерной кислоты используется полиакриловая кислота или сополимеры акриловой кислоты, а также их частично нейтрализованная форма или их смесь. Частично нейтрализованную

форму полимерных кислот получают при нейтрализации полимерной кислоты основанием до степени нейтрализации не более 0,7. При этом в качестве основания используются гидроксиды щелочных металлов (Na, K), амины: аммиак, первичные, вторичные, третичные амины или их смеси.

Композиции на основе комплексного соединения переходного металла приготовляются при взаимодействии АФГ с солью соответствующего переходного металла (Cu^{2+} или Zn^{2+}), взятой в стехиометрическом количестве или близким к нему, что определяется необходимым конечным значением pH. Реакция проводится в дистиллированной воде, изотоническом растворе или этаноле.

Фармацевтические препараты для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости на основе лекарственного средства

В рамках настоящей заявки также заявляются несколько фармацевтических препаратов на основе описанного выше лекарственного средства.

Раствор для инъекций

Водные растворы на основе заявленного лекарственного средства могут использоваться в качестве препарата для укрепления склеры с помощью инъекций. Водный раствор заявленного лекарственного средства может быть получен на основе дистиллированной воды, изотонического раствора или их смеси.

В качестве изотонического раствора используют физиологический (0,9 вес.% NaCl), сбалансированный физиологический раствор BBS (раствор Хенкса) или водные растворы неионных соединений, такие как глицерин, сорбит, маннит, пропиленгликоль или декстроза, предпочтительно, в количестве до 5 вес.%. При получении в дистиллированной воде раствора лекарственного средства с концентрацией меньшей, чем изотоническая, его желательно изотонировать введением соответствующего количества изотонической добавки (в сухом виде).

Для обеспечивая пролонгированного терапевтического действия препарата в него может дополнительно вводиться полимерный гелеобразователь в количестве 0,1-5,0 вес.%., в качестве которого могут применяться, в частности, гиалуроновая кислота, поливиниловый спирт, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, Na-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилгуар, или их смесь.

Таблица 3. Состав фармацевтического препарата на основе водного раствора лекарственного средства

Компонент	Содержание, вес.%
лекарственное средство (соединение АФГ)	0,45-6,0
гелеобразователь	0-5,0
изотоническое вещество	0-5,0
дистиллированная вода	остальное

Наиболее предпочтительные случаи осуществления изобретений

Применение лекарственного средства с использованием полимерных глазных лекарственных плёнок

Применение фармацевтических препаратов в виде глазных лекарственных плёнок (далее – ГЛП), как известно, увеличивает эффективность их применения и, одновременно, снижает раздражающее или токсическое действие на глаз.

В настоящем изобретении для получения фармацевтического препарата для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости в состав глазных плёнок могут быть включено описанное выше лекарственное средство. Его содержание в лекарственных плёнках предпочтительно составляет 5-50 вес%.

Используемое полимерное связующее (полимерный носитель) должно достаточно долго связывать используемое лекарственное средство, обеспечивая пролонгированное терапевтическое действие, и быть водорастворимым или биорастворимым. В качестве полимерного связующего для ГЛП в данном техническом решении используют различные синтетические и природные полимеры: полиакриламид и его сополимеры, поливинилпирролидон и его сополимеры, поливиниловый спирт, Na-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, альгинат натрия, хитозан.

Состав фармацевтического препарата в виде ГЛП для укрепления склеры представлен в таблице 4.

Таблица 4. Состав фармацевтического препарата в виде ГЛП на основе водного раствора лекарственного средства

Компонент	Содержание, вес.%
лекарственное средство (соединение АФГ)	5,0-50,0
пластификатор и вспомогательные компоненты	1,0-10,0
полимерный носитель	остальное

Для получения препарата в виде ГЛП согласно настоящему изобретению приготавливают совместный раствор на основе описанного выше лекарственного средства и полимерного носителя в водной, водно-спиртовой или спиртовой среде. Дополнительно в этот раствор может вноситься также пластификатор и вспомогательные компоненты (например, ПАВы). После этого полученный однородный раствор компонентов выливается на подложку и высушивается. Из сформированной полимерной ленты вырезают или вырубают плёнки необходимой формы и размеров.

Такой препарат в виде ГЛП может приготовляться также при совместной экструзионной переработке заявляемого лекарственного средства и полимерного связующего.

Фармацевтический препарат в виде ГЛП, содержащей лекарственное средство, помещается через тонкий разрез под тенонову капсулу на поверхность склеры и, смачиваясь внутриглазной жидкостью, переходит в эластичное мягкое состояние, выполняя лечащее действие до полного растворения.

Применение лекарственного средства в виде микрочастиц

В настоящей заявке предлагается также фармацевтический препарат для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости на основе раскрытого выше лекарственного средства в виде микрочастиц (микрокапсул, содержащих лекарственное средство). Такой вид препарата вводится инъекционным путем под тенонову капсулу на поверхность склеры в виде водной суспензии полимерных микрокапсул. Получить названные микрокапсулы можно, в частности, способом,

раскрытом в патенте РФ 2103005 («Фармацевтическая композиция продленного действия, используемая в ней полимерная композиция и способ ее получения» Минору Я., Сейко И., Ясуаки О. – [13]).Применение такого препарата обеспечивает пролонгированное выделение лекарственного средства при субтеноновом введении.

Для получения микрокапсул предварительно приготовляют двойную эмульсию вода-масло-вода, что позволяет получать их на основе водорастворимых препаратов, к которым относятся все соединения АФГ.

В качестве биорастворимых полимеров, из которых изготовляется оболочка микрокапсул, могут использоваться различные природные и синтетические полимеры, в частности, сложные полиэфиры, предпочтительно полилактид, полигликолид и сополимеры лактида и гликолида, имеющие молекулярную массу от 10000 до 100000. Молярное соотношение лактид:гликолид составляет от 75:25 до 25:75, причем наиболее предпочтительным является соотношение от 60:40 до 40:60.

Микрокапсулы, полученные этим методом, могут иметь диаметр от 0,05 мкм до 1,0 мм. С фармацевтической точки зрения следует применять микрочастицы с диаметром, не превышающим 250 мкм, более предпочтительно от 10 до 60 мкм, для облегчения прохождения через инъекционную иглу.

Микрокапсулы, полученные в соответствии с настоящим изобретением, имеют ряд преимуществ. Например, они практически не подвергаются агрегации или слипанию друг с другом во время стадии получения. Можно получить микрокапсулы, практически сферические по форме и имеющие произвольный размер. Стадию удаления растворителя из масляной фазы легко контролировать, посредством чего можно контролировать, соответственно, и структуру поверхности микрокапсул, которая является определяющей для скорости выделения действующего соединения.

Содержание лекарственного средства в микрокапсулах или микрочастицах другой формы предпочтительно составляет 3-90 вес%.

В состав микрокапсул могут быть включены вспомогательные компоненты, например, ПАВы.

Состав препарата в виде микрокапсул с лекарственным средством представлен в таблице 5.

Таблица 5. Состав фармацевтического препарата в виде микрокапсул с лекарственным средством для укрепления склеры.

Компонент	Содержание, вес.%
лекарственное средство (соединение АФГ)	3,0-90,0
вспомогательные компоненты	0,5-4,0
полимерный носитель	остальное

Точное количество действующего лекарственного средства, заключенного в полимер (в капсулу), которое требуется вводить, зависит от многих факторов, которые можно определять с помощью известных методов in vitro или in vivo. Однократно, путем однократной инъекции, можно вводить большие количества действующего вещества, вплоть до 30-50 мг действующего вещества в форме водной суспензии.

Из полученных микрокапсул плавлением или экструзией можно формовать полимерные композиции в форме стержней, цилиндров или иные микрочастицы.

Суспензия на основе полученных микрочастиц может быть приготовлена ex tempera при добавлении к ним воды для инъекций. Содержание твёрдой фазы в полученных водных суспензиях составляет 5,0-50,0 вес.%.

После субтенонового введения суспензии заявленного препарата микрочастицы полностью резорбируют в течение 1-6 мес., высвобождая действующее вещество в течение этого периода.

Примеры применения заявленных фармацевтических препаратов

Для укрепления склеры 0,12 мл водного раствора лекарственного средства или водной суспензии полимерных микрокапсул вводилось инъекционным путем в верхне-наружном квадранте (в области, свободной от экстраокулярных мышц) под тенонову капсулу на поверхность склеры правого глаза кроликов породы «Шиншилла» с интервалом в 4-5 суток, левый интактный глаз служил контролем. Курс лечения состоял из 6 инъекций. В течение курса инъекций и 1 месяца после его окончания методом биомикроскопии контролировалось состояние глаз

кроликов. Никаких токсических или воспалительных явлений обнаружено не было. В конце срока наблюдения глаза были энуклеированы и использованы для приготовления образцов склеры.

Для укрепления склеры с помощью препарата в виде глазной лекарственной плёнки, содержащей лекарственное средство, в условиях амбулаторной операционной под эпибульбарной анестезией 1%-ным раствором инокаина производится разрез конъюнктивы длиной 2 мм в 7 мм от лимба в верхненаружном квадранте глазного яблока. Изогнутым шпателем разъединяются субконъюнктивальные сращения. ГЛП при помощи шовного пинцета вводят под тенонову капсулу к заднему полюсу глаза. Разрез герметизируют 1-2 узловыми швами (Vicryl 8/0).

Приведенные способы применения заявленного лекарственного средства в составе заявленных фармацевтических препаратов не приводят к токсическим или воспалительным явлениям.

Биомеханические показатели склеры млекопитающего после применения заявленного лекарственного средства

Для определения биомеханических показателей склеры (разрывной нагрузки P (Н), прочности при разрыве σ (МПа), относительного удлинения при разрыве ε (%) и модуля упругости E (МПа) из этих тканей специальным ножом с двумя режущими поверхностями вырезали стандартные образцы шириной 4,0 мм. После измерения их толщины на аппарате PosiTector 6000 фирмы DeFelsko (США) образцы помещали в зажимы деформационной машины Autograph AGS-H фирмы Shimadzu (Япония) и проводили механические испытания. Зависимость «напряжение-деформация», получаемая в процессе растяжения образца (скорость 1 мм/мин) вплоть до разрыва, непрерывно записывалась в цифровом и графическом режиме компьютерным блоком аппарата.

Данные биомеханических испытаний склеры приведены в таблице 6.

Таблица 6. Механические испытания склеры кроликов после введения фармацевтических препаратов.

№ примера	Концентрация соединения АФГ, вес.%	Механические показатели склеры после лечения				Отношение механических показателей после и до лечения			
		P, Н	σ,	ε, %	E,	P/P_o	σ/σ_o	$\varepsilon/\varepsilon_o$	E/E_o

			МПа		МПа				
1[1]	0,45	14,5	11,2	24,7	23,7	1,10	1,26	0,79	1,20
2[1]	2,0	21,0	6,9	27,9	34,7	1,29	1,50	0,63	1,78
3[1]	2,0	15,8	20,9	29,7	45,8	1,40	1,25	0,54	1,51
4[1]	1,0	20,7	14,3	20,8	28,7	1,38	1,39	0,80	1,55
5[1]	4,0	22,8	5,5	23,2	34,7	1,13	1,47	0,60	1,81
6[1]	6,0	28,8	17,3	38,3	49,0	1,96	2,12	0,85	2,18
7[1]	4,0	22,9	34,5	23,9	45,9	1,64	1,65	0,62	1,93
8[1]	2,0	16,7	8,6	20.8	38,0	1,39	1,58	0,59	1,59
9[1]	4,0	25,4	7,4	41,4	42,0	2,21	3,84	1,01	2,30
10[2]	10,0	18,7	23,7	36.9	29,8	1,98	2,17	0,95	2,16
11[3]	-	15,9	27,8	29,8	36,8	2,35	3,35	0,76	2,49

[1]- водный раствор

[2]-ГЛП

[3]-микрокапсулы

Как видно из таблицы, биомеханические показатели склеры, в которую вводилась заявляемое лекарственное средство в виде различных препаратов, значительно превышают показатели интактной склеры. Так, увеличение наиболее важного биомеханического критерия – модуля упругости E/ E_0 составляет 1,20-2,49 раза. Это свидетельствует о высокой эффективности заявленной композиции для укрепления соединительной ткани склеры.

В то же время, для профилактики и лечения прогрессирующей миопии, можно ограничиться и менее выраженным укрепляющим эффектом. При этом степень повышения модуля упругости можно снизить, уменьшая концентрацию вводимых компонентов в пределах заявляемого диапазона или сократив число инъекций или длительность курса инстилляций.

Промышленная применимость

Предполагаемый принцип сшивки коллагена при применении заявленного лекарственного средства и препаратов на его основе

Как известно, коллагеновые фибриллы (волокна) стабилизируются целой системой поперечных сшивок (см. [5] и. Bailey A. J., Paul R.G., Knott L. «Mechanism

of maturation and ageing of collagen». Mech. Ag. Dev. 1998, 106, 1-56 – [14]) и при их формировании особенно важным является стадия образования аль-лизина (альдегидного производного лизина) в результате реакции дезаминирования боковых цепей лизина или гидроксилизина под действием фермента лизилоксидазы (медь-содержащий фермент, в котором в качестве кофактора выступает пиридоксаль). Далее спонтанно, без участия ферментов, образуется основание Шиффа с пространственно сближенной аминогруппой остатка лизина, находящегося в другой полипептидной цепи. Возникающая при этом связь -N=CH-, сама по себе являясь малоустойчивой, может восстанавливаться до стабильной насыщенной связи, превращаясь в чрезвычайно прочную сшивку – лизинонорлейцин.

В данном техническом решении, как можно предположить, при введении в ткани склеры соединений АФГ (заявленное лекарственное средство), имеющих первичные аминогруппы, на первой стадии процесса происходит их реакция с альдегидными группировками аль-лизина в соседних пептидных цепочках с образованием соответствующего основания Шиффа с его последующим восстановлением в стабильную насыщенную структуру.

На второй стадии процесса после ковалентной иммобилизации АФГ в зависимости от природы оставшихся функциональных групп в его молекуле принципиально возможны следующие реакции, приводящие к дополнительному сшиванию фибриллярных коллагеновых структур склеры:

-аминоспирты: свободные гидроксилсодержащие группы в их составе могут реагировать с альдегидными группировками аль-лизина в соседних коллагеновых волокнах с образованием ацетальных групп;

- аминокислоты, олиго- и полипептиды, а также полиамины: свободные аминогруппы в составе этих соединений могут реагировать с альдегидными группировками аль-лизина в соседних коллагеновых волокнах;

- производные 3-гидрокси-2-метилпиридина содержат по крайней мере две функциональные группы: альдегидную, первичную аминогруппу, спиртовые группы, которые могут непосредственно реагировать с соответствующими функциональными группами в соседних коллагеновых волокнах.

-аминосахариды: в реакционноспособной таутомерной альдозной форме, в отличие от инертной пиранозной кольцевой формы, могут реагировать с

аминогруппами в боковых цепях остатков лизина, гидроксилизина или аргинина в коллагеновых волокнах. Кроме того, возможно участие спиртовых групп этих соединений в процессах сшивания.

Таким образом, при использовании аминов с функциональными группами, как можно предположить, достигаемый эффект укрепления склеры связан со значительным увеличением плотности сшивок фибриллярных коллагеновых структур склеры, несмотря на различную природу функциональных групп этих сшивающих агентов.

Показания для применения заявленного лекарственного средства и препаратов на его основе

Показанием для применения заявляемого лекарственного средства и препаратов на его основе для укрепления склеры является прогрессирующая близорукость, в первую очередь, у детей и подростков. Укрепление склеры проводится с целью стабилизации миопического процесса и профилактики развития миопических осложнений на глазном дне. Именно в этом возрастном периоде интенсивное прогрессирование близорукости (при высоком годичном градиенте, т.е. увеличении степени миопии более чем на 1 дптр/год.), сопровождающееся патологическим растяжением склеральной оболочки глаза, приводит к появлению осложнений, локализующихся вначале преимущественно на периферии глазного дна.

С возрастом на фоне дальнейшего прогрессирования миопии эти изменения распространяются на центральные отделы глазного дна, что приводит к необратимой потере зрения, к существенному ограничению трудоспособности и инвалидизации пациента. Укрепление склеры на ранних стадиях миопического процесса позволит предотвратить развитие этих тяжелых осложнений. Использование для укрепления склеры малоинвазивных вмешательств (например, короткого курса субтеноновых инъекций заявляемого лекарственного средства в виде водного раствора) вместо применяющихся в настоящее время склеропластических операций особенно важно, учитывая детский контингент, которому в первую очередь показано склероукрепляющее лечение.

Основными преимущества применения заявленных технических решений являются:

- высокая эффективность процесса укрепления склеры за счет непосредственного действия на структуру самой склеры, что значительно повышает ее механическую устойчивость;

- выраженный склероукрепляющий эффект достигается сразу же после окончания курса инъекций (т.е. через 3-4 недели от начала лечения);

- удобство и малоинвазивный характер склероукрепляющих инъекций, проведение которых возможно в амбулаторных условиях;

- отсутствие токсических или воспалительных явлений на протяжении всего курса лечения;

- в область глазной орбиты не вводится никакое длительно находящееся там инородное тело (пеноматериал), что исключает его возможное повреждающее и раздражающее действие на глазное яблоко и окружающие его ткани орбиты.

Все эти преимущества заявленных объектов имеют ключевое значение для клинической практики: при их применении достигается высокий склероукрепляющий эффект, позволяющий остановить процесс патологического растяжения опорной оболочки глаза и тем самым стабилизировать миопический процесс, т.е. предотвратить развитие патологических изменений на глазном дне, связанных с прогрессированием близорукости.

Примеры применения

Пример 1. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой растворяют 0,225 г L-лизин гидрохлорида, Sigma в 50,0 мл физиологического раствора (0,9% раствор натрия хлорида), после чего по каплям добавляют 50 вес.% водный раствор трис(гидроксиметил)аминометана до значений pH 7,0. Полученный 0,45 вес. % раствор соли амина с функциональными группами разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл, которые стерилизуют автоклавированием при 121°C (1,1 атм) в течение 10 мин.

Для укрепления склеры 0,12 мл полученный раствор вводился путем инъекций в верхне-наружном квадранте (в области, свободной от экстраокулярных мышц) под тенонову капсулу на поверхность склеры правого глаза кролика породы «Шиншилла» с интервалом в 4-5 суток, левый интактный глаз служил контролем. Курс лечения состоял из 6 инъекций. В течение курса инъекций и одного месяца после его окончания методом биомикроскопии контролировалось состояние глаз

кроликов. Никаких токсических или воспалительных явлений обнаружено не было. В конце срока наблюдения глаза были энуклеированы и использованы для приготовления образцов склеры.

Пример 2. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой растворяют 1,68 г (1,27*10-2 моль) D-орнитина, Sigma в 97,5 мл дистиллированной воды, а затем растворённый амин нейтрализуют 0,829 г ($0,423*10^{-2}$ моль) 50 вес.% фосфорной кислоты. Далее дополнительное количество раствора фосфорной кислоты использовалось до доведения pH до значения 7,4. Приготовленный 2,0 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и в стерильных условиях разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Этот раствор использовался для укрепления склеры путём инъекций по методике, описанной в примере 1.

Пример 3. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой растворяют 1,04 г ($0,857*10^{-2}$ моль) трис(гидроксиметил)аминометана, Aldrich в 50,0 мл 1,5 вес.% водного раствора натрий-карбоксиметилцеллюлозы, Blanose 7HF-PH, Hercules, а затем растворённый амин нейтрализуют 0,960 г ($0,857*10^{-2}$моль) сорбиновой кислоты, растворённой в 48 мл дистиллированной воды. Далее дополнительное количество раствора сорбиновой кислоты использовалось до доведения pH до значения 7,4. Приготовленный 2,0 вес.% раствор соли АФГ стерилизуют автоклавированием при 121°C (1,1 атм) в течение 10 мин и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Этот раствор использовался для укрепления склеры путём инъекций по методике, описанной в примере 1.

Пример 4. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой 1,0 г поли-L-лизин гидрохлорида, Sigma (M_n 15000-30000) растворяют в 100,0 мл 0,8 вес.% водного раствора гиалуроновой кислоты (M 1,9-2,7*10^6) , HA 20, Shiseido), после чего по каплям добавляют 50 вес.% водный раствор трис(гидроксиметил)аминометанадо значений pH 7,4. Полученный 1,0 вес.% раствор соли АФГ стерилизуют автоклавированием при 121°C (1,1 атм) в течение 10 мин и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инъекций по методике, описанной в примере 1.

Пример 5. В стеклянной колбе при перемешивании магнитной мешалкой растворяют 2,80г ($1,65*10^{-3}$ моль) пиридоксина, Sigma в 60,0 мл дистиллированной воды, а затем растворённый амин нейтрализуют 1,19 г ($1,65*10^{-3}$) полиакриловой кислоты (M_w 1800), Aldrich, растворённой в 36,0 г дистиллированной воды. Далее дополнительное количество раствора полиакриловой кислоты использовалось до доведения pH до значения 7,4.Приготовленный 4 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инъекций по методике, описанной в примере 1.

Пример 6. В стеклянной колбе 6,00 г пиридоксин гидрохлорида, Sigma при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 96,0 мл дистиллированной воды, после чего по каплям добавляют 50 вес.% водный раствор пиридоксина до значений pH 7,4. Полученный 6,0 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инъекций по методике, описанной в примере 1.

Пример 7. В стеклянной колбе 4,00 г D-галактозамин гидрохлорида, Sigma при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 96,0 мл дистиллированной воды, после чего по каплям добавляют 50 вес.%водный раствор трис(гидроксиметил)аминометана до значений pH 7,0. Полученный 4,0 вес.% раствор соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Эта композиция использовалась для укрепления склеры путём инъекций по методике, описанной в примере 1.

Пример 8. В стеклянной колбе 0,444 г. ($0,304*10^{-2}$ моль) L-лизина, Sigma при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 98,0 мл дистиллированной воды, а затем к полученному раствору добавляют последовательно 0,356 г ($0,152*10^{-2}$ моль) $CuBr_2$ и 1,20г L-лизина гидрохлорида. Полученный 2,0 вес.% раствор смеси комплексного соединения и соли АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Этотраствор использовали для укрепления склеры путём инъекций по методике, описанной в примере 1.

Пример 9.В стеклянной колбе 3,49 г ($1,62*10^{-2}$ моль) D-глюкозамин хлоргидрата, Sigma при перемешивании магнитной мешалкой растворяют в 60,0 мл дистиллированной воды, а затем к полученному раствору в течение 5 мин добавляют 0,65 г ($1,62*10^{-2}$ моль) NaOH, растворённые в 16 мл дистиллированной воды, а затем к полученному свободному амину добавляют 1,09 г ($0,812*10^{-2}$ моль) $CuCl_2$, растворённого в 20 мл дистиллированной воды. Полученный 4,0 вес.% раствор комплексного соединения АФГ стерильно фильтруют через мембрану Millipore с порами 0,22 мкм и разливают в стеклянные флаконы объемом 5 мл.

Этот раствор использовали для укрепления склеры путём инъекций по методике, описанной в примере 1.

Пример 10. Получение глазной лекарственной плёнки.

В аппарат, вместимостью 1,0 л, при перемешивании последовательно загружают 95,0 г этилового спирта, 180 г сополимера акриламида, винилпирролидона и алкилакрилата (50/25/25) (приведенная вязкость 1,53 дл/г, вода), полученного, например, в соответствии с патентом РФ 2352589(2007/2009.«Способ получения биорастворимых полимеров акриламида, винилпирролидона и алкилакрилата» Белых С.И., Давыдов А.Б., Михайлов С.Ф., Хромов Г.Л. – [15]), 4,8 г глицерина и в течение 40 мин вводят 544,0 г дистиллированной воды. Температуру в аппарате поддерживают в пределах 50-60°С. Через 2 ч раствор охлаждают до 25°С и в аппарат добавляют 20,0 г D-глюкозамин хлоргидрата, Sigma(10,0 вес.%). Перемешивание продолжают еще 0,5 часа. Затем раствор ровным слоем наносят на некорродирующую подложку и сушат при температуре 40°С до образования полимерной ленты или пластины, из которой с помощью специального штампа вырубают пленки овальной формы с ровными краями размером 9,0*4,5*0,35 мм, средней массой 15 мг. После этого плёнки раскладывают в индивидуальные упаковки и стерилизуют радиационным способом. Полученные ГЛП используют в качестве средства лечения прогрессирующей миопии, имплантируя под теноновую капсулу.

Пример 11. Получение микрокапсул с композицией.

В 3,8 г 4,0%-ноговодного раствора L-лизин гидрохлорида добавляют 10,0 г 30 % раствора сополимера лактида и гликолида (75:25), ММ 25000 в

свежеперегнанном метиленхлориде. Смесь интенсивно перемешивают небольшим гомогенизатором в течение 60 сдля получения эмульсии вода/масло (В/М). Эту эмульсию охлаждают до 18°С и выливают в 1250 мл 0,15вес.% водного раствора поливинилового спирта и смесь обрабатывают турбинным гомогенизатором для получения эмульсии В/М/В. Затем, эту эмульсию В/М/В перемешивают при комнатной температуре для испарения хлористого метилена и отверждения внутренней эмульсии В/М, которую собирают, центрифугируют, чтобы отмыть несвязанное лекарство и т.п. Собранные микрокапсулы сушат замораживанием с образованием порошка, представляющего собой микросферы диаметром 20-30 мкм. Микросферы стерилизуют радиационным способом и используют для субтеноновых инъекций в виде 25 вес.% суспензии (в воде для инъекций).

Источники релевантной информации

1. Либман Е.С., Рязанов Д.П., Калеева Э.В. «Инвалидность вследствие нарушения зрения в России». V Российский общенациональный офтальмологический форум. Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. М., 2012, 2, 797-798;

2. Аветисов Э.С. «Близорукость». М., 1999, 285 с.;

3. Иомдина Е.Н.«Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции//Зрительные функции и их коррекция у детей» /Под ред. Аветисова С.Э., Кащенко Т.П., Шамшиновой А.М.. М., 2006, 163-183;

4. Curtin B.J. «The Myopias: Basic science and clinical management»// Harper and Row. Philadelphia. 1985;

5. BaileyA. J. «Intermediate labile intermolecular cross-links in collagen fibrils» // Biochim. Biophys. Acta. 1968. v.160, 447-453;

6. ТаруттаЕ.П.«Склероукрепляющее лечение и профилактика осложнений прогрессирующей близорукости //Зрительные функции их коррекция у детей» /Подред.С.Э. Аветисова, Т.П. Кащенко, А.М. Шамшиновой. М., 2006, 191-202;

7. Ward B., Tarutta E. «The efficacy and safety of posterior pole buckles in the control of progressive high myopia//Eye», (Lond). 2009 Dec; 23(12):2169-74;

8. Патент РФ 2012336.«Состав для лечения прогрессирующей близорукости» Аветисов Э.С., Винецкая М.И., Иомдина Е.Н. и др.;

9. Иомдина Е.Н. «Биомеханика склеральной оболочки глаза при миопии: диагностика нарушений и их экспериментальная коррекция». Дисс. докт. биол. наук. М., 2000, 316 с.;

10. «Координационная химия» Скопенко В.В., Цивадзе А.Ю, Савранский Л.И, Гарновский А.Д. М.: ИКЦ «Академкнига», 2007, 487 с.;

11. Conato C.; Contino A.; Maccarrone G.; Magr A.; Remelli M.; Tabb G. «Copper(II) complexes with L-lysine and L-ornithine: is the side-chain involved in the coordination? - A thermodynamic and spectroscopic study».ThermochimicaActa, 362, № 1, 2000, 13-23.;

12. Фурманова Н.Г., Бердалиева Ж.И., Черная Т.С., Реснянский В.Ф., Шыйтиева Н.К., Сулайманкулов К.С. «Синтез и кристаллические структуры координационных соединений пиридоксина с сульфатами цинка и кадмия». Кристаллография. 2009, 54, №2, 255-261;

13. Патент РФ 2103005, 91/98. «Фармацевтическая композиция продленного действия, используемая в ней полимерная композиция и способ ее получения» Минору Я., Сейко И., Ясуаки О.;

14. BaileyA. J., PaulR.G., KnottL. «Mechanism of maturation and ageing of collagen». Mech. Ag. Dev. 1998, 106, 1-56;

15. Патент РФ 2352589 2007/2009. «Способ получения биорастворимых полимеров акриламида, винилпирролидона и алкилакрилата» Белых С.И., Давыдов А.Б., Михайлов С.Ф., Хромов Г.Л.

ФОРМУЛА

1. Лекарственное средство для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости, содержащее в качестве активного компонента эффективное количество амина с функциональными группами в виде соли или в составе комплексного соединения переходного металла или их смеси.

2. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что в качестве амина с функциональными группами используют аминоспирты, или аминокислоты, или производные аминокислот, или олигопептиды, или полипептиды, или полиамины, или производные 3-гидрокси-2-метилпиридина, или аминосахариды или их смесь.

3. Лекарственное средство по п. 2, отличающееся тем, что в качестве аминоспиртов используют 2-амино-2-метил-1,3-пропандиол или трис(гидроксиметил)аминометан или их смесь.

4. Лекарственное средство по п. 2, отличающееся тем, что в качестве аминокислот используют 2,4-диаминобутановую кислоту или орнитин, или лизин, или гидроксилизин, или 2,7-диаминогептановую кислоту, или 2,8-диаминооктановую кислоту, или 2,9-диаминононановую кислоту, или 2,10-диаминодекановую кислоту, или 2,12-диаминододекановую кислоту, или аргинин или их смесь.

5. Лекарственное средство по п. 2, отличающееся тем, что в качестве аминокислот используют D- или L-оптические изомеры или их D,L-смесь (рацемат).

6. Лекарственное средство по п. 2, отличающееся тем, что в качестве производных аминокислот используют лактам одной из аминокислот по пп.4 и 5 или смесь лактамов аминокислот по пп.4 и 5.

7. Лекарственное средство по п. 2, отличающееся тем, что в качестве производных аминокислот используют сложный эфир одной их аминокислот по пп.4 и 5 или смесь сложных эфиров аминокислот по пп.4 и 5.

8. Лекарственное средство по п.7, отличающееся тем, что в качестве сложных эфиров аминокислот используют этиловый эфир или пропиловый эфир, или изопропиловый эфир, или трет-бутиловый эфир, или каприловый эфир, или ундециловый эфир, или лауриловый эфир, или миристиловый эфир, или олеиловый эфир, илистеариловый эфир, или эфир 1,2-пропиленгликоля, или эфир 1,3-бутиленгликоля, или эфир 1,4-бутиленгликоля, или эфир глицерина или их смесь.

9. Лекарственное средство по п.2, отличающееся тем, что в качестве олигопептидов используют олигопептиды, имеющие, по крайней мере, одно звено L-орнитина или L-лизина или L-гидроксилизина или их смесь.

10. Лекарственное средство по п.9, отличающееся тем, что в качестве олигопептидов используют один из следующих дипептидов: L-аланин-L-лизин, L-аргинин-L-лизин, L-валин -L-лизин, L-гидроксилизин-L-лизин, L-гидроксипролин-L-лизин, L-гистидин-L-лизин, глицин-L-лизин, L-изолейцин-L-лизин, L-лейцин-L-лизин, L-метионин-L-лизин, L-пролин-L-лизин, L-серин-L-лизин, L-тирозин-L-лизин, L-треонин-L-лизин, L-триптофан-L-лизин, L-фенилаланин-L-лизин, L-цистеин-L-лизин, или один из следующих трипептидов: L-аланин-L-гистидин- L-лизин, L-аргинин-L-гистидин-L-лизин, L-валин -L-гистидин-L-лизин, L-гидроксилизин-L-гистидин-L-лизин, L-гидроксипролин-L-гистидин- L-лизин, L-гистидин-L-гистидин-L-лизин, глицин-L-гистидин-L-лизин, L-изолейцин-L-гистидин-L-лизин, L-лейцин-L-гистидин-L-лизин, L-метионин-L-гистидин-L-лизин, L-пролин-L-гистидин-L-лизин, L-серин-L-гистидин-L-лизин, L-тирозин-L-гистидин-L-лизин, L-треонин-L-гистидин-L-лизин, L-триптофан-L-гистидин-L-лизин, L-фенилаланин-L-гистидин-L-лизин, L-цистеин-L-гистидин-L-лизин или их смесь.

11. Лекарственное средство по п.2, отличающееся тем, что в качестве полипептидов используют поли-L-орнитин или поли-L-лизин или поли-L-гидроксилизин или их смесь.

12. Лекарственное средство по п. 11, отличающееся тем, что используются полипептиды, имеющие молекулярную массу 300-30000.

13. Лекарственное средство по п.2, отличающееся тем, что в качестве полиаминов используют путресцин (1,4-диаминбутан) или 2-гидроксипутресцин, или кадаверин (1,5-пентаметилендиамин), или агматин [1-(4-аминобутил)гуанидин], или 1,8-диаминооктан, или 1,12-диаминододекан, или 2,2'-(этилендиокси)бис(этиламин), или 4,9-диокса-1,12-додекандиамин, или 3,6,9-триокса-1,11-ундекандиамин, или 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин, или спермидин, или 1-метилспермидин, или 2-метилспермидин, или 3-метилспермидин, или 8- метилспермидин, или 1,1-диметилспермидин, или 2,2-диметилспермидин, или 3,3- диметилспермидин, или 5,5-диметилспермидин, или 5,8-диметилспермидин, или 8,8-диметилспермидин, или 2-гидроксиспермидин, или

гомоспермидин, или спермин, или 1-метилспермин, или 6-метилспермин, или 1,12-диметилспермин, или 5,8-диметилспермин, или 1,1,12,12-тетраметилспермин, или 3,3,10,10- тетраметилспермин, или норспермин или их смесь.

14. Лекарственное средство по п. 2, отличающееся тем, что в качестве производных 3-гидрокси-2-метилпиридина используют пиридоксин, или пиридоксин-5-фосфат, или пиридоксаль, или пиридоксаль-5-фосфат, или пиридоксамин, или пиридоксамин-5-фосфат или их смесь.

15. Лекарственное средство по п. 2, отличающееся тем, что в качестве аминосахаридов используют D-глюкозамин (хитозамин, 2-амино-2-дезокси-D-глюкоза), или D-галактозамин (хондрозамин, 2-амино-2-дезокси-D-галактоза), или D-маннозамин (2-амино-2-дезокси-D-манноза), или D-фукозамин (2-амино-2,6-дидезокси-D-галактоза), или нейраминовую кислоту (5-амино-3,5-дезокси-D-глицеро-D-галактононулозоновая кислота) или их смесь.

16. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что используемая соль получена при нейтрализации амина с функциональными группами кислотой.

17. Лекарственное средство по п. 16, отличающееся тем, что в качестве кислоты используется низкомолекулярная или полимерная кислота или их смеси.

18. Лекарственное средство по п. 17, отличающееся тем, что в качестве низкомолекулярной кислоты используется хлористоводородная или бромистоводородная, или азотная, или серная, или фосфорная, или уксусная, или пивалевая (триметилуксусная), или гликолевая, или молочная, или глутаминовая, или аспарагиновая кислота, или аскорбиновая, или валерьяновая, или пеларгоновая, или каприновая, или ундециловая, или лауриновая, или миристиновая, или ундециленовая, или сорбиновая, или пировиноградная кислота, или янтарная, илифумаровая, или малеиновая, или адипиновая, или пимелиновая, или себациновая, или азелаиновая кислота, или яблочная, или винная, или лимонная кислота или их смесь.

19. Лекарственное средство по п. 17, отличающееся тем, что в качестве полимерной кислоты используется полиакриловая кислота или сополимеры акриловой кислоты, или их частично нейтрализованная форма, или их смесь.

20. Лекарственное средство по п. 19, отличающееся тем, что в качестве сополимеров акриловой кислоты используют метакриловую или малеиновую, или итаконовую кислоту, или N-винилпирролидон или их смесь.

21. Лекарственное средство по пп. 14 и 17, отличающееся тем, что полимерные кислоты имеют молекулярную массу 300-30000.

22. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что в качестве переходного металла используется катион Cu^{2+} и/или Zn^{2+}.

23. Фармацевтический препарат для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости, предназначенный для инъекционного введения под тенонову капсулу на поверхность склеры, представляющий собой водный раствор лекарственного средства по любому из пп.1-22.

24. Препарат по п. 23, отличающийся тем, что концентрация лекарственного средства в растворе составляет 0,45-6,0 вес.%.

25. Препарат по п. 23, отличающийся тем, что в качестве водной среды для раствора используется дистиллированная вода или изотонический раствор или их смесь.

26. Препарат по п. 25, отличающийся тем, что с качестве изотонического раствора выбран физиологический (0,9 вес.% NaCl) или сбалансированный физиологический раствор BBS и/или водные растворы неионных соединений, такие как глицерин или сорбит или маннит или пропиленгликоль или декстроза.

27. Препарат по пп. 23-26, отличающийся тем, что водный раствор лекарственного средства дополнительно содержит гелеобразователь.

28. Препарат по п. 27, отличающийся тем, что в качестве гелеобразователя используется гиалуроновая кислота или поливиниловый спирт, или метилцеллюлоза, или гидроксиэтилцеллюлоза, или гидроксипропилцеллюлоза или Na-карбоксиметилцеллюлоза, или гидроксипропилгуар или их смесь.

29. Препарат по п.27, отличающийся тем, что содержание гелеобразователя в водном растворе составляет 0,1-5,0 вес.%.

30. Фармацевтический препарат для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости, предназначенный для введения под тенонову капсулу на поверхность склеры, представляющий собой глазную лекарственную пленку, содержащую лекарственное средство по любому из пп.1-22.

31. Фармацевтический препарат для профилактики и лечения прогрессирующей близорукости, предназначенный для инъекционного введения под тенонову капсулу на поверхность склеры, представляющий собой суспензию

из воды и полимерных микрокапсул, содержащих лекарственное средство по любому из пп.1-22.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2014/000439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 31/13 (2006.01); A61K 9/08 (2006.01); A61K 9/50 (2006.01); A61P 27/10 (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 8/41, 9/08, 9/50, A61P 27/10

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)
Espacenet, RUPTO, USPTO, PubMed, EAPATIS, Google, PatSearch (RUPTO internal)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	ANDREEVA L. D. et al. Eksperimentalnoe obosnovanie novogo metoda skleroukreplyajuschego lecheniya progressirujuschei miopii. Refraktsionnaya khirurgiya i oftalmologiya, 2004, N°4,p. 36-39, [on-line], [retrieved on 20.10.2014]. Found from Internet: URL: http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=123870, annotation	1, 2, 14, 22, 23, 30 3-5, 13, 15-21, 24-29, 31 6-12
Y	WO 2010/094906 A1 (ARECOR LTD et al.) 26.08.2010, the abstract, points 8, 27 of the claims, p. 12, lines 26-30	24, 31
Y	POLUNINA E.V. et al. « Sindrom sukhogo glaza v oftalmogicheskoi praktike», Lechaschii vrach, 2004, N°7,[on-line], [retrieved on 20.10.2014] .Found from Internet: URL: http://www.lvrach.ru/2004/07/4531533/, p.1-6	3-5

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"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
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 October 2014 (23.10.2014)	27 November 2014 (27.11.2014)
Name and mailing address of the ISA/ RU Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2014/000439

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/075154 A1 (SCHLUMBERGER CA LTD et al.) 07.06.2012, the claims	13, 27, 29
Y	RU 2302231 C1 (PETRENKO ALEKSANDR EGOROVICH et al.) 10.07.2007, the abstract, the claims	15, 25, 26, 28
Y	RU 2133597 C1 (PYATIGORSKAYA GOSUDARSTVENNAYA FARMATSEVTICHESKAYA AKADEMIYA) 27.07.1999, the abstract, the claims	15
Y	EA 012581 B1 (KOATEKS S.A.S.) 27.02.2007, points 1, 8, 11 of the claims	16-21

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2014/000439

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ

A61K 31/13 *(2006.01)*
A61K 9/08 *(2006.01)*
A61K 9/50 *(2006.01)*
A61P 27/10 *(2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации МПК

B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)

A61K 8/41, 9/08, 9/50, A61P 27/10

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)

Espacenet, RUPTO, USPTO, PubMed, EAPATIS, Google, PatSearch (RUPTO internal)

C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y A	АНДРЕЕВА Л.Д. и др. Экспериментальное обоснование нового метода склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии. Рефракционная хирургия и офтальмология, 2004, №4, с. 36-39, [он-лайн] , [найдено 20.10.2014]. Найдено из Интернет: URL:http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=123870, аннотация	1, 2, 14, 22, 23, 30 3-5, 13, 15-21, 24-29, 31 6-12
Y	WO 2010/094906 A1 (ARECOR LTD et al.) 26.08.2010, реферат, пп. 8, 27 формулы, с. 12, строки 26-30	24, 31
Y	ПОЛУНИНА Е.В. и др. « Синдром сухого глаза в офтальмогической практике», Лечащий врач, 2004, №7, [он-лайн] , [найдено 20.10.2014] .Найдено из Интернет: URL:http://www.lvrach.ru/2004/07/4531533/ , с.1-6	3-5

[X] 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

"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	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске
23 октября 2014 (23.10.2014)	27 ноября 2014 (27.11.2014)
Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ,123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: (499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: Н. Литвиненко Телефон № (495)531-65-15

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2014/000439

C. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	WO 2012/075154 A1 (SCHLUMBERGER CA LTD et al.) 07.06.2012, формула	13, 27, 29
Y	RU 2302231 C1 (ПЕТРЕНКО АЛЕКСАНДР ЕГОРОВИЧ и др.) 10.07.2007, реферат, формула	15, 25, 26, 28
Y	RU 2133597 C1 (ПЯТИГОРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ) 27.07.1999, реферат, формула	15
Y	EA 012581 B1 (КОАТЕКС С.А.С.) 27.02.2007, п.п. 1, 8, 11 формулы	16-21