

## 1. Введение

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим вязкоэластичный полимер и агент, вызывающий сужение или расширение зрачка, которые позволяют сохранить структурную целостность передней камеры глаза в процессе офтальмологического хирургического вмешательства, посредством чего обеспечивается защита от возможного повреждения тканей, из которых образована передняя камера глаза и которые покрывают изнутри сегмент передней камеры, и одновременно обеспечивают длительную подачу агента, вызывающего сужение или расширение зрачка. Настоящее изобретение также предлагает композиции, в которых длительная подача агента, вызывающего сужение или расширение зрачка, осуществляется при помощи микрокапсул или сополимерных мицелл. Далее настоящее изобретение относится к композициям, содержащим комплекс вязкоэластичного полимера и анестезирующего вещества, которые обеспечивают целостность передней камеры глаза в процессе длительной подачи неинфильтрирующего анестезирующего вещества.

### 2. Предшествующий уровень техники

Сохранение целостности анатомических составных частей глаза помогает осуществлять тонкие манипуляции в пределах очень небольших участков, что необходимо при офтальмологических хирургических вмешательствах.

Одной из составных частей глаза, которую необходимо контролировать, является передняя камера глаза. Как показано на фиг. 1, передняя камера глаза расположена между роговицей и радужной оболочкой. Непосредственно позади радужной оболочки находится хрусталик глаза, который расположен между передней камерой и большей камерой стекловидного тела глаза, заполненной жидкой частью стекловидного тела. Сохранение структурной целостности передней камеры сводит к минимуму опасность того, что эндотелий и/или радужная оболочка получат повреждения в процессе хирургического вмешательства. Введение вязкоэластичных материалов, таких как гиалуронат натрия, хондроитинсульфат, гидроксипропилметилцеллюлоза и метилцеллюлоза, в переднюю камеру глаза предотвращает спадение стенок камеры в процессе операции.

Еще одна составляющая часть глаза, которой можно управлять при помощи композиции по изобретению, представляет собой зрачок. В процессе удаления катаракты желательно, чтобы зрачок был расширен, чтобы упростить доступ к хрусталику и введение имплантата в заднюю камеру глаза. Для этого ранее применяли множество лекарственных препаратов, вызывающих расширение зрачка, такие как атропин (блокатор холинергической активности), фенилэфрин (адренергический стимулятор) и ингибиторы простагландина, и эти препараты вво-

дили преимущественно путем введения снаружи.

Наоборот, при введении рефрактивных имплантатов и имплантатов для вторичной афакии желательно, чтобы зрачок имел меньшие размеры (был "суженным"), чтобы уменьшить травмирование радужной оболочки, избежать синехии передней камеры, предотвратить подгиб радужной оболочки и обеспечить правильное размещение имплантата. С этой целью снаружи вводили пилокарпин и карбахол (стимуляторы холинергической активности) и физостигмин, демеркарийбромид, иодид эхотиофата и изофлорофат (ингибиторы холинэстеразы).

Тем не менее, в процессе хирургической операции на открытом глазе эффективность лекарственных препаратов, наносимых местно, снижается. Из-за разбавления и вымывания требуется непрерывно вводить высокие дозы сильнодействующих лекарственных препаратов. Даже при прямом введении агентов, вызывающих сужение зрачка, таких как хлорид ацетилхолина или карбахол, не удается добиться достаточно длительного эффекта и часто приходится дополнительно вводить лекарственные препараты в открытый глаз.

Предшествующие попытки добиться длительного поддержания эффективных уровней лекарственных препаратов основывались на применении технологии длительной доставки лекарственных препаратов при помощи систематического или чрескожного введения или путем размещения биоразлагаемого средства доставки лекарственного препарата снаружи глаза. Такие способы использовались главным образом для того, чтобы контролировать внутриглазное давление у пациентов, страдающих глаукомой. Однако до настоящего изобретения не был разработан ни один способ, который сочетал бы длительную доставку агентов, вызывающих сужение или расширение зрачка, с обеспечением структурной целостности передней камеры глаза.

Местная анестезия была основой хирургии глаза. Препараты для местного введения применялись для анестезии роговицы и конъюнктивы, а инфильтративная анестезия применялась для создания сенсорной анестезии и неподвижности, необходимых для проведения хирургической операции на глазах. При инъекции в колбочку, эти препараты анестезируют цилиарные ганглии, центростремительные нервы и двигательную иннервацию внеглазных мышц. Однако возможным осложнением при данной форме анестезии является ретробульбарное кровотечение, вызванное травмой мышечной ткани или сосудов, что может помешать проведению операции. Реже встречаются перфорация колбочки, травма оптического нерва и даже полная потеря зрения. Далее систематическая абсорбция анестезирующего препарата может вызывать эпи-

лептические припадки, проблемы с дыханием и даже смерть.

Чтобы избежать этих возможных осложнений, прибегают к инфильтрационной анестезии, осуществляемой посредством инъекций под сухожилие, инъекций под конъюнктиву и прямой инфильтрации одной или нескольких внеглазных мышц. Такой подход, хотя и является несколько усложненным, позволил снизить потенциальные осложнения, связанные с анестезией; тем не менее, он опасен сам по себе, так как ведет к хемозу, субконъюнктивным или подсухожильным кровоизлияниям и неполной сенсорной и двигательной анестезии, особенно при манипуляциях с ресничным телом и радужной оболочкой.

По мере развития хирургического лечения экстракапсулярной катаракты в качестве основного способа лечения этого заболевания, возник ряд новых требований в отношении анестезии. Потребность в двигательной анестезии уменьшилась, поскольку инструменты, используемые в ходе операций, можно применять для фиксации глазного яблока. Практически полностью устранена необходимость наносить швы, что обычно причиняет боль. Остается только требование предотвратить боль, особенно при манипуляциях с радужкой. В связи с этим стали применять внутрикамерные анестезирующие препараты, вводимые в переднюю камеру глаза.

Применение внутри камерных анестезирующих препаратов может быть эффективным, но требует частой инстиляции анестезирующего препарата, в частности, когда хирург занят другими этапами и не может ввести дополнительное количество препарата, так, чтобы при этом обеспечить безопасность. Далее обычные анестезирующие растворы сразу выходят из глаза через область хирургического вмешательства, через обычные каналы оттока жидкости и через поверхность радужки и ресничного тела.

Поэтому существует необходимость в разработке системы длительного высвобождения препарата, благодаря которой можно обеспечить постоянное присутствие анестезирующего препарата и одновременно снизить всплески, возникающие при введении препарата внутрикамерно, а также вымывание через вышеуказанные каналы. Далее желательно создать такую систему доставки лекарственного препарата, которая обеспечит длительное высвобождение анестезирующего препарата, более однородное его высвобождение в течение нужного периода времени, и контроль осмотического давления, которое связано с равновесием, достигаемым между ионами анестезирующего препарата и ионами, присутствующими во внутриглазной жидкости.

### 3. Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям, которые могут применяться для сохранения структурной целостности передней

камеры глаза и для обеспечения длительного высвобождения агента, вызывающего расширение или сужение зрачка, и/или анестезирующего соединения. В различных вариантах осуществления изобретения композиции по изобретению включают в себя вязкоэластичный полимер, причем длительное высвобождение агента, вызывающего расширение или сужение зрачка, и/или анестезирующего препарата осуществляется посредством обмена ионов. В других вариантах осуществления изобретения длительное высвобождение агента, вызывающего расширение или сужение зрачка, и/или анестезирующего препарата осуществляется при помощи микрокапсул или сополимерных мицелл. В определенных вариантах осуществления изобретения композиции по настоящему изобретению могут применяться для того, чтобы обеспечить одновременно быстрое высвобождение агента, вызывающего расширение или сужение зрачка, и/или анестезирующего препарата и замедленное длительное высвобождение этого агента.

### 4. Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Из Clemente, 1978, "Anatomy", Lea and Fibiger, Philadelphia, fig.501.

Фиг. 2. Разбавление агентов, вызывающих расширение или сужение зрачка, в передней камере глаза, вызванное нормальным оборотом внутриглазной жидкости, в присутствии или отсутствии комплекса вязкоэластичного полимера с лекарством. Кривой А показано несвязанное лекарство = 0,0500 моль/литр в физиологическом растворе; кривой В показано несвязанное лекарство = 0,025 моль/литр плюс комплекс вязкоэластичного полимера с лекарством = 0,0500 эквивалента/литр в физиологическом растворе; а кривой С показан комплекс вязкоэластичного полимера с лекарством = 0,100 эквивалента/литр в физиологическом растворе.

Фиг. 3. Разбавление анестезирующего препарата лидокаин в передней камере глаза, вызываемое нормальным оборотом внутриглазной жидкости, в присутствии или отсутствии комплекса вязкоэластичного полимера с анестезирующим препаратом: кривой А показан несвязанный анестетик = 0,0085 моль/литр в физиологическом растворе; кривой В показан несвязанный анестетик = 0,0049 моль/литр плюс комплекс вязкоэластичного полимера с анестетиком = 0,150 эквивалента/литр в физиологическом растворе; а кривой С показан комплекс вязкоэластичного полимера с анестетиком = 0,348 эквивалента/литр в физиологическом растворе.

### 5. Подробное описание изобретения

С целью более ясного изложения, не подразумевая никаких ограничений, подробное описание изобретения разделено на следующие части:

- (1) вязкоэластичные полимеры;
- (2) агенты, вызывающие сужение зрачка;

- (3) агенты, вызывающие расширение зрачка;
- (4) анестезирующие вещества;
- (5) композиции по изобретению;
- (6) способы применения композиций по изобретению.

#### 5.1. Вязкоэластичные полимеры.

Настоящее изобретение предлагает композиции, содержащие вязкоэластичные полимеры, включая, в числе прочего, перечисленные ниже вязкоэластичные полимеры в форме анионной соли и в форме свободной кислоты: гиалуроновая кислота (гиалуронат), хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарин, кератансульфат, карбоксиметилгидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза, сульфат целлюлозы, фосфат целлюлозы, карбоксиметилгуар, карбоксиметилгидроксипропилгуар, карбоксиметилгидроксиэтилгуар, ксантановая камедь, желлановая камедь, велановая камедь, рамзановая камедь, агароза, альгинаты, фуцелларан, пектины, гуммиарабик, трагакантовая камедь, карагееваны, фосфаты крахмала, сукцинаты крахмала, гликоаминогликаны, полисахариды, полипептиды, анионогенные полисахариды, анионогенные белки и полипептиды, анионогенные полиакриламиды, анионогенный поли-N-винилпирролидон, анионогенный полидиметилакриламид, полимеры и сополимеры акриламида, N-винилпирролидона, диметилакриламида, акриловой кислоты, метакриловой кислоты, малеинового ангидрида, винилсульфоната натрия, 2-акриламида-2-метилпропансульфоной кислоты, винилфосфоновой кислоты и 2-метакрилоилоксиэтилсульфоновой кислоты. Вышеперечисленные соединения в форме неионизированных свободных кислот могут выступать в роли полимерных кислот; в ионизированной форме эти соединения могут выступать в роли полимерных анионов.

Вязкоэластичные полимеры по настоящему изобретению имеют молекулярный вес в диапазоне от 50000 до 8000000 дальтон, в зависимости от того, какой именно выбран полимер из числа производимых промышленностью полимеров, одобренных для применения в офтальмологии. Например, в качестве полимеров со средним молекулярным весом от 1000000 до 5000000 дальтон обычно используют гиалуронат натрия, в то время как в качестве полимеров со средним молекулярным весом свыше 80000 дальтон обычно берут гидроксипропилметилцеллюлозу. Например, в офтальмологической хирургии обычно используют гиалуронат натрия с молекулярным весом 5000000 дальтон. Концентрация вязкоэластичного полимера может варьироваться от 1 до 60 мг/мл, предпочтительно она составляет от 5 до 30 мг/мл. Вязкость вязкоэластичного полимера может варьироваться от 1000 до 60000 сантистоксов, предпочтительно от 2500 до 5500 сантистоксов для

гидроксипропилметилцеллюлозы и от 20000 до 40000 сантистоксов для гиалуроната натрия. Такая вязкость не только позволяет вводить полимер в глаз посредством инъекции или экструзии, но она также достаточно велика для того, чтобы полимер оставался в передней камере глаза (т.е. не подвергался быстрому вымыванию), обеспечивал ее структурную целостность, а также, чтобы этот полимер легко можно было удалить. Кроме того, вязкоэластичные полимеры по настоящему изобретению являются водорастворимыми и со временем вымываются.

#### 5.2. Агенты, вызывающие сужение зрачка.

Настоящее изобретение предлагает композиции, содержащие агенты, вызывающие сужение зрачка, такие как, в числе прочего, пилокарпин, изопилокарпин, гидрохлорид пилокарпина, нитрат пилокарпина, гидрохлорид изопилокарпина, нитрат изопилокарпина, карбахол, физостигмин, сульфат физостигмина, сульфит физостигмина, демеркарийбромид, иодид экотиофата и ацетилхолинхлорид. Предпочитаемыми являются агенты из семейства пилокарпиновых и изопилокарпиновых соединений.

Агенты по настоящему изобретению, вызывающие сужение зрачка, можно использовать либо в нейтральном виде, либо в виде катионов, в зависимости от того, какой характер длительного высвобождения нужно придать композиции. Из вышеприведенного списка агенты, которые считаются щелочными, включают: пилокарпин, изопилокарпин и физостигмин; агенты, которые считаются гидрофобными, включают в себя: пилокарпин, изопилокарпин и физостигмин; а агенты, которые считаются катионогенными, включают в себя демеркарийбромид, иодид экотиофата, гидрохлорид пилокарпина, нитрат пилокарпина, гидрохлорид изопилокарпина, нитрат изопилокарпина, карбахол, сульфат физостигмина, хлорид ацетилхолина и сульфит физостигмина.

#### 5.3. Агенты, вызывающие расширение зрачка.

Настоящее изобретение предлагает композиции, содержащие агенты, вызывающие расширение зрачка, включая, в числе прочего, атропин, сульфат атропина, гидрохлорид атропина, метилбромид атропина, метилнитрат атропина, гипердурический атропин, N-оксид атропина, фенилэфрин, гидрохлорид фенилэфрина, гидроксиамфетамин, гидробромид гидроксиамфетамина, гидрохлорид гидроксиамфетамина, иодид гидроксиамфетамина, циклопентолат, гидрохлорид циклопентолата, гоматропин, гидробромид гоматропина, гидрохлорид гоматропина, метилбромид гоматропина, скополамин, гидробромид скополамина, гидрохлорид скополамина, метилбромид скополамина, метилнитрат скополамина, N-оксид скополамина, тропикамид, гидробромид тропикамида и гидрохлорид тропикамида. Предпочитаемыми яв-

ляются агенты из семейства атропиновых и фенилэфриновых соединений.

Агенты по настоящему изобретению, вызывающие расширение зрачка, можно использовать либо в нейтральном виде, либо в виде катионов, в зависимости от того, какой характер длительного высвобождения нужно придать композиции. Из вышеприведенного списка агенты, которые считаются щелочными, включают: атропин, фенилэфрин, гидроксиамфетамин, циклопентолат, гоматропин, скополамин и тропикамид; агенты, которые считаются гидрофобными, включают в себя: атропин, фенилэфрин, гидроксиамфетамин, циклопентолат, гоматропин, скополамин и тропикамид; а агенты, которые считаются катионогенными, включают в себя сульфат атропина, гидрохлорид атропина, метилбромид атропина, метилнитрат атропина, гипердурический атропин, N-оксид атропина, гидрохлорид фенилэфрина, иодид гидроксиамфетамина, гидробромид гидроксиамфетамина, гидрохлорид циклопентолата, гидробромид гоматропина, гидрохлорид гоматропина, метилбромид гоматропина, гидробромид скополамина, гидрохлорид скополамина, метилбромид скополамина, метилнитрат скополамина, N-оксид скополамина, тропиамид и гидробромид тропикамида.

#### 5.4. Анестезирующие вещества.

Настоящее изобретение предлагает композиции, содержащие анестезирующие вещества, которые имеют заряд катионов (катионогенные аминные соли) или потенциальный заряд катионов (незаряженные аминокислоты), такие вещества включают в себя лидокаин, пропаракаин, тетракаин, фенакаин, непаин, кокаин, бетоксикаин, бупивакаин, бутакаин, бутаниликаин, бутоксикаин, картикаин, циклометикаин, дибукаин, диметоксаин, этидокаин, формкаин, гексилкаин, гидрокситетракаин, лейцинокаин, мепивакаин, меприлкаин, метабутоксикаин, миртекаин, октакаин, ортокаин, оксетазин, паретоксикаин, пиперокаин, пиридокаин, пфилокаин, прокаин, пропанокаин, пропипокаин, пропоксикаин, псевдокаин, пиррокаин, ропивакаин, толилкаин, трикаин и тримекаин. Предпочитаемыми являются лидокаин, пропаракаин и тетракаин.

Анестезирующие вещества по настоящему изобретению можно использовать либо в нейтральном виде, либо в виде катионов, в зависимости от того, какой характер длительного высвобождения нужно придать композиции. Из вышеприведенного списка все нейтральные соединения содержат группу первичного амина, группы вторичных аминов и/или группы третичных аминов, а группы, имеющие катионный заряд, содержат следующие соли указанных аминокислот: нитраты, сульфаты, мезилаты, бутираты, ацетаты, тартраты, цитраты или фосфаты, полученные путем протонирования групп первичных, вторичных или третичных аминов соответствующими кислотами. Нейтральные

анестезирующие вещества включают в себя лидокаин, тетракаин, пропаракаин, непаин, кокаин, фенакаин, бетоксикаин, бупивакаин, бутакаин, бутаниликаин, бутоксикаин, картикаин, циклометикаин, дибукаин, диметоксаин, этидокаин, формкаин, гексилкаин, гидрокситетракаин, лейцинокаин, мепивакаин, меприлкаин, метабутоксикаин, миртекаин, октакаин, ортокаин, оксетазин, паретоксикаин, пиперокаин, пиридокаин, прилокаин, прокаин, пропанокаин, пропипокаин, пропоксикаин, псевдокаин, пиррокаин, ропивакаин, толилкаин, трикаин и тримекаин. Анестезирующие вещества с катионным зарядом получают из вышеуказанных соединений путем протонирования кислотами, такими как соляная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метилсульфоновая кислота, масляная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота и винная кислота.

#### 5.5. Композиции по изобретению.

Настоящее изобретение предлагает композиции, которые обеспечивают длительное высвобождение агентов, вызывающих сужение или расширение зрачка, и/или анестезирующих веществ, описанных выше, причем такое высвобождение обеспечивается (1) посредством ионного взаимодействия (включая взаимодействие кислот/щелочей); (2) микрокапсул; (3) сополимерных мицелл. Композиции обеспечивают также сохранение структурной целостности передней камеры глаза.

В первой группе вариантов осуществления настоящего изобретения предложены композиции, в которых длительное высвобождение агента, вызывающего сужение или расширение зрачка, достигается посредством ионных взаимодействий между агентом и вязкоэластичным полимером. В конкретных вариантах осуществления изобретения, которыми не ограничиваются его рамки, композиция может содержать анионогенный вязкоэластичный полимер и катионогенный агент, вызывающий сужение или расширение зрачка, причем в этом случае входящий в композицию агент, после попадания в глаз, может высвободиться посредством замещения эндогенными ионами натрия или калия или другими природными катионами. В одном конкретном варианте осуществления изобретения, которым не ограничиваются его рамки, в качестве анионогенной вязкоэластичной полимерной кислоты может выступать гиалуронат натрия, а катионогенным агентом может быть такой агент, расширяющий зрачок, как сульфат атропина, причем при приготовлении композиции сульфат натрия (и бисульфат) удаляют, используя избыток сульфата атропина в присутствии меньшего количества гиалуроната натрия, с последующим диализом. Этот процесс можно повторять несколько раз до получения гиалуроната атропина высокой чистоты. В другом конкретном варианте осуществления изобретения, которым не ограничиваются его рамки, в каче-

стве анионогенного вязкоэластичного полимера может быть использован хондроитинсульфат, а катионогенным агентом может быть такой агент, вызывающий сужение зрачка, как пилокарпин, объединение которых в композицию осуществляют путем взаимодействия хондроитинсульфата натрия с гидрохлоридом пилокарпина. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения, которым не ограничиваются его рамки, осуществляют ионообмен между гиалуронатом натрия и гидрохлоридом фенилэфрина, получая гиалуронат фенилэфрина.

Во второй группе вариантов осуществления изобретения, которыми не ограничиваются его рамки, настоящее изобретение предлагает композиции, в которых длительное высвобождение агента, вызывающего сужение или расширение зрачка, достигается за счет ионного взаимодействия типа "кислота/основание" между агентом и вязкоэластичным полимером. В конкретных вариантах осуществления изобретения композиция может содержать вязкоэластичный полимер в виде кислоты, а агент, вызывающий сужение или расширение зрачка, может быть в виде основания, в каком случае композиция, после попадания в глаз, где pH имеет приблизительно нейтральное значение, обеспечит относительно медленное высвобождение агента, вызывающего сужение или расширение зрачка, за счет замещения ионов лекарственного препарата из имеющихся катионов. В одном конкретном варианте осуществления изобретения, которым не ограничиваются его рамки, вязкоэластичный полимер в виде кислоты может представлять собой гиалуроновую кислоту, а щелочным агентом может быть такой агент, вызывающий расширение зрачка, как атропин. Когда эти два соединения объединяются в композиции, может образовываться полимерная соль - гиалуронат атропина. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения, которым не ограничиваются его рамки, гиалуроновая кислота может взаимодействовать с таким агентом, вызывающим сужение зрачка, как пилокарпин, в воде при температуре в диапазоне от 5 до 50°C (причем полимерная кислота протонирует пилокарпин и получается соль - вязкоэластичный полимер), после чего проводят диализ или ультрафильтрацию, чтобы удалить непрореагировавший пилокарпин. Полученную композицию гиалуроната пилокарпина можно затем либо подвергнуть стерилизации и довести pH и осмомолярность до нужных значений (например, в частности, диапазон pH может составлять от около 6,8 до 7,8, предпочтительно 7,2-7,4, а осмомолярность 285±55 мОсм/кг, предпочтительно 290-320 мОсм/кг) или же ее можно извлечь высушиванием под вакуумом или посредством лиофилизации. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения, которым не ограничиваются его рамки, гиалуроновую кислоту взаи-

модействуют с таким агентом, вызывающим расширение зрачка, как фенилэфрин, в водном растворе, используя избыток фенилэфрина, с последующим диализом, в результате чего получают гиалуронат фенилэфрина.

В примере по фиг. 2, который не ограничивает собой рамки изобретения, и который иллюстрирует длительное высвобождение из передней камеры глаза агента, вызывающего сужение или расширение зрачка, показаны три репрезентативных варианта, когда объем внутриглазной жидкости составлял 310 мкл, а скорость оборота этой жидкости составляла 1,5 мкл в минуту (см. Schoenwald, 1993, "Pharmacokinetics in Ocular Drug Delivery" (Chapter 10) in Biopharmaceuticals of Ocular Drug Delivery, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL). Единицей измерения несвязанного лекарства является моль на литр, а единицей измерения вязкоэластичных полимеров является количество эквивалентов на литр; при помощи этих единиц будут описаны любые комбинации вязкоэластичных полимеров с любыми лекарственными препаратами, вызывающими сужение или расширение зрачка.

На фиг. 2 кривая А показывает несвязанный лекарственный препарат, начальная концентрация которого, равная 0,0500 моль/литр снизилась до 0,0084 моль/литр через 6 ч разбавления в глазу, которое вызвано оборотом внутриглазной жидкости. Кривой В на фиг. 2 показано сочетание несвязанного лекарства (причем вязкоэластичный полимер не присутствует) и ионного комплекса, состоящего из связанного лекарства и вязкоэластичного полимера. На этой кривой комплекс вязкоэластичного полимера с лекарством имеет прогнозируемую константу кооперативного связывания в  $5 \times 10^{-2}$  (см. Hayakawa et al., 1983, *Macromolecules* 16:1642). Это значение установлено для карбоксиметилцеллюлозы (взятой в качестве модельного анионогенного вязкоэластичного полимера) с гидрофильным катионом - ионом додецилтриметиламмония. Кривая В показывает, что при начальной концентрации несвязанного лекарства в 0,0500 моль на литр, в результате оборота внутриглазной жидкости в течение 6 ч в передней камере глаза остается 0,0340 моль на литр лекарственного препарата. Конечная концентрация более чем в 4 раза выше, чем конечная концентрация несвязанного лекарственного препарата через 6 ч.

Кривой С на фиг. 2 показан ионный комплекс (связанного) лекарства с вязкоэластичным полимером, причем начальная концентрация в 0,100 эквивалентов на литр (дающая равновесную начальную концентрацию в 0,500 моль на литр несвязанного лекарства) снижается до 0,0354 моль на литр через 6 ч после попадания в глаз, что вызвано оборотом внутриглазной жидкости. Эта конечная концентрация более чем в 4 раза выше, чем конечная концентрация несвязанного лекарства, и немного выше, чем конеч-

ная концентрация по кривой В. На этой кривой комплекс вязкоэластичного полимера и лекарства имеет прогнозируемую константу кооперативного связывания в  $5 \times 10^{-2}$  (см. Nakayawa et al., 1983, *Macromolecules* 16:1642).

Таким образом, из фиг. 2 видно, что два вида условий для ионного комплекса лекарства, вызывающего сужение или расширение зрачка с полимером, однозначно дают длительное высвобождение лекарственного препарата в передней камере глаза, в сопоставлении с несвязанным лекарством.

В третьей группе вариантов осуществления изобретения, которыми не ограничиваются его рамки, предложены композиции, которые содержат микрокапсулы, которые растворяются или набухают в водной среде и предпочтительно являются биологически разложимыми, которые содержат агент, вызывающий сужение или расширение зрачка, причем агент со временем может вымываться по мере того, как микрокапсула медленно растворяется, распадается или набухает. Обычно такие микрокапсулы должны быть меньше длины световой волны, что позволит предотвратить рассеивание света и нарушение зрения. В ходе этой процедуры нужный агент включают в состав микрокапсулы в процессе изготовления микрокапсулы. Поскольку вязкость микрокапсулы обычно является низкой, можно добавлять вязкоэластичный полимер для сохранения целостности передней камеры глаза.

Растворимые микрокапсулы можно изготавливать из изначально биоразложимых полимеров, таких как поли-DL-лактид, или поли-DL-лактид-согликолид, из которых в сухом виде можно изготовить микрокапсулы, содержащие соответствующий агент (см. Clarke et al., 1994, *Polymer Preprints* 35(2):73). В альтернативном варианте микрокапсулы можно изготовить из pH-чувствительных полимеров, в которых изменение pH может вызывать расширение микрокапсулы, что позволяет получить систему длительного высвобождения лекарства. Примером такого pH-чувствительного полимера является поли(L)-лизин-альт-терефталевая кислота, которая при значениях pH свыше 6 расширяется (Makino et al., 1994, *Polymer Preprints* 35:54). Биоразложимые микрокапсулы, содержащие агент, вызывающий сужение или расширение зрачка, можно изготовить из таких полимеров, как полилактид или полилактид-согликолид, которые разлагаются через определенный промежуток времени.

В четвертой группе вариантов осуществления изобретения, которыми не ограничиваются его рамки, предложены композиции, которые содержат гидрофильную и гидрофобную части, а агент (в неизменной форме) абсорбирован в гидрофобной части сополимерной мицеллы (Arca et al., 1994, *Polymer Preprints* 35:71). В равновесном состоянии гидрофобное лекарство,

такое как фенилэфрин, может находиться и внутри, и снаружи сополимерной мицеллы. Когда лекарство попадает в переднюю камеру глаза, то после того, как агент снаружи высвобождается, начинает медленно высвобождаться агент изнутри. Такие сополимерные мицеллы, предпочтительно, должны быть гидрофильно-гидрофобными или гидрофильно-гидрофобно-гидрофильными. Желательно получать гидрофильные блоки из этиленоксида, а гидрофобные блоки из пропиленоксида (блоксополимеры этиленоксида, пропиленоксида и этиленоксида выпускаются промышленностью под торговыми наименованиями "Pluronic" или "Ploxamer"). Композиции, содержащие сополимерные мицеллы, можно смешивать с вязкоэластичным полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза, чтобы сохранить структурную целостность передней камеры глаза.

Далее настоящее изобретение предлагает композиции, содержащие несколько агентов, вызывающих сужение или расширение зрачка, и анестетиков, в любых сочетаниях.

В композиции количество агента, вызывающего сужение или расширение зрачка, может представлять собой то количество, которое необходимо для достижения нужного терапевтического эффекта; т.е. для обеспечения нужного размера зрачка в течение требуемого промежутка времени. Различные агенты используются в разных количествах, и нужное количество легко определить, используя известные опытным врачам соотношения доз и силы их воздействия. Концентрация агента, вызывающего сужение или расширение зрачка, может варьироваться от 0,001 до 20 мг/мл, предпочтительно от 0,025 до 10 мг/мл. В одном конкретном примере, который не ограничивает рамки изобретения, в качестве лекарства, сужающего зрачок, используют хлорид ацетилхолина, а комплекс полимера с лекарством можно приготовить, используя раствор хлорида ацетилхолина с гиалуронатом ацетилхолина, причем концентрация ацетилхолина может составлять 10 мг/мл, а осмолярность можно довести до 305 мОсм/кг, используя маннитол. В другом конкретном примере, который не ограничивает рамки изобретения, в качестве лекарства, сужающего зрачок, используют гидрохлорид пилокарпина, а комплекс полимера с лекарством готовят, используя раствор гидрохлорида пилокарпина с гиалуронатом пилокарпина, причем концентрация пилокарпина может составлять 1 мг/мл, а осмолярность можно довести до 305 мОсм/кг, используя маннитол. В еще одном конкретном примере, который не ограничивает рамки изобретения, в качестве лекарства, расширяющего зрачок, используют сульфат атропина; готовят раствор гиалуроната атропина, содержащий сульфат атропина, в котором концентрация атропина составляет 0,3 мг/мл, а осмолярность можно довести до 305

мОsm/кг, используя маннитол. В каждом из примеров, приведенных в этом абзаце, катионогенное лекарство смешивают с комплексом полимера и лекарства в стерильной воде, а затем осмолярность доводят до нужного значения, используя нейтральный маннитол.

Настоящее изобретение предлагает композиции, которые обеспечивают длительное высвобождение описанных выше анестезирующих веществ, причем высвобождение такого вещества осуществляется посредством ионного взаимодействия между вязкоэластичным полимером и анестезирующим веществом. Композиции также обеспечивают сохранение структурной целостности передней камеры глаза.

В пятой группе вариантов осуществления изобретения, которыми не ограничиваются его рамки, предлагаются композиции, в которых длительное высвобождение анестезирующего вещества достигается за счет ионного взаимодействия между анестетиком и вязкоэластичным полимером. В конкретных вариантах осуществления изобретения композиция может содержать анионогенный вязкоэластичный полимер и катионогенный анестетик, причем катионогенное вещество в композиции после попадания в глаз может высвобождаться путем замещения эндогенными ионами натрия или калия или другими природными катионами. В одном конкретном примере в качестве анионогенного вязкоэластичного полимера используют гиалуронат натрия, а катионогенным агентом может быть гидрохлорид лидокаина, причем в процессе приготовления композиции хлорид натрия удаляют при помощи избытка гидрохлорида лидокаина в присутствии меньшего количества гиалуроната натрия с последующим диализом. Этот процесс можно повторить несколько раз, чтобы получить ионный комплекс гиалуроната лидокаина высокой чистоты. В еще одном конкретном примере осуществления изобретения, который не ограничивает его рамки, в качестве анионогенного вязкоэластичного полимера может быть использован хондроитинсульфат натрия, а катионогенным агентом может быть такой анестетик, как гидрохлорид тетракаина, которые можно объединить путем взаимодействия хондроитинсульфата натрия с гидрохлоридом тетракаина, получая ионный комплекс тетракаина и хондроитинсульфата. В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения можно осуществить ионообмен между гиалуронатом натрия и гидрохлоридом пропаракаина, получая ионный комплекс гиалуроната пропаракаина.

В шестой группе вариантов осуществления изобретения, которыми не ограничиваются его рамки, настоящее изобретение предлагает композиции, в которых длительное высвобождение анестезирующих веществ достигается за счет ионных взаимодействий типа "кислота/основание" между анестетиком и вязкоэластич-

ным полимером. В конкретных вариантах осуществления изобретения композиция может содержать вязкоэластичную полимерную кислоту (в форме свободной кислоты) и щелочной анестетик (в форме нейтрального амина), и в этом случае композиция после попадания в глаз обеспечит относительно медленное высвобождение анестетика посредством замещения ионов лекарства из существующих катионов. В одном конкретном варианте осуществления изобретения вязкоэластичный полимер в форме кислоты может представлять собой гиалуроновую кислоту, а в качестве щелочного агента может быть использован нейтральный анестетик - лидокаин. Когда эти два соединения объединяются путем взаимодействия кислоты и основания в композиции, образуется полимерный комплекс гиалуроната лидокаина. В другом конкретном варианте осуществления изобретения осуществляют взаимодействие гиалуроновой кислоты со щелочным анестетиком - пропаракаином, в воде при температурах в диапазоне от 5 до 50°C (причем пропаракаин становится протонированной полимерной кислотой и превращается в соль вязкоэластичного полимера), с последующим диализом, фильтрацией или ультрафильтрацией до удаления непрореагировавшего лидокаина. Полученную композицию гиалуроната лидокаина можно затем либо подвергнуть стерилизации и довести рН и осмолярность до нужных значений (например, в числе других возможностей, до рН в диапазоне от около 6,8 до 7,8, предпочтительно 7,2-7,4, а осмолярность до 285±55 мОsm/кг, предпочтительно от 290 до 320 мОsm/кг), или же композицию можно извлечь путем высушивания под вакуумом или лиофилизации.

В еще одном конкретном варианте осуществления изобретения, которым не ограничиваются его рамки, гиалуроновую кислоту взаимодействуют с анестетиком (пропаракаином) в водном растворе, используя избыточное количество пропаракаина, с последующей фильтрацией и диализом, получая ионный полимерный комплекс - гиалуронат пропаракаина.

В примере длительного высвобождения анестезирующего вещества, который проиллюстрирован на фиг. 3, отображены три вида репрезентативных условий, когда оборот внутриглазной жидкости составляет 1,5 мкл в минуту (Schoenwald, 1993, "Pharmacokinetics in Ocular Drug Delivery" (Chapter 10) in Biopharmaceuticals of Ocular Drug Delivery, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL). Единицей измерения несвязанного анестетика является моль на литр, а единицей измерения вязкоэластичных полимеров является количество эквивалентов на литр, при помощи этих единиц будут описаны любые комбинации вязкоэластичных полимеров с любыми анестетиками. Суммарная начальная концентрация анестетика, например, лидокаина, составляет 0,0085 моль/литр.

Известно, что лидокаин связывает плазму в концентрациях от 1 до 4 мкг/мл, причем 60-80% лидокаина связывается с белком (ASTRA Pharmaceutical Co., информация о продуктах фирмы, "Xylocaine" (гидрохлорид лидокаина). Принимая, что такое связывание является по своему характеру ионным связыванием катионогенного лидокаина и анионных групп в плазме, расчетная константа равновесия будет равна 0,433 для связывания лидокаина с анионогенным полимером.

На фиг. 3 кривая А показывает несвязанный анестетик, для которого начальная концентрация в 0,00850 моль/литр уменьшалась до 0,00143 моль/литр через 6 ч разбавления в передней камере глаза (при суммарном объеме 0,8 мл) в результате оборота внутриглазной жидкости. Это снижение концентрации лидокаина составляло 83%.

Кривая В на фиг 3 отражает сочетание несвязанного лидокаина (без вязкоэластичного полимера) и ионного комплекса (связанного) анестетика с вязкоэластичным полимером. На этой кривой комплекс анестетика с вязкоэластичным полимером имеет расчетную константу равновесия в 0,433. По кривой В видно, что при начальной концентрации несвязанного анестетика в 0,0490 моль/литр и концентрации связанного анестетика в 0,150 эквивалентов/литр (что дает начальную концентрацию в 0,00850 моль/литр несвязанного лидокаина), через 6 ч воздействия оборота внутриглазной жидкости концентрация оставшегося в передней камере глаза лидокаина составляла 0,00512 моль/литр. Это означает, что концентрация лидокаина снизилась на 40%. Однако эта конечная концентрация более чем в 3,6 раза выше конечной концентрации несвязанного лекарства, которую наблюдали в передней камере глаза через 6 ч.

На фиг. 3 кривой С показан ионный комплекс (связанного) анестетика с вязкоэластичным полимером при константе равновесия в 0,433, причем начальная концентрация в 0,348 эквивалентов/литр (дающая начальную концентрацию несвязанного лидокаина в 0,0085 моль/литр) снижается до 0,00621 моль/литр лидокаина через 6 ч после попадания в глаз, что вызвано оборотом внутриглазной жидкости. Конечная концентрация свидетельствует о незначительном снижении концентрации лидокаина на 27% от начальной концентрации. Кроме того, конечная концентрация лидокаина из комплекса анестетика с полимером более чем в 4,3 раза выше конечной концентрации несвязанного анестетика и приблизительно на 17% выше конечной концентрации несвязанного анестетика в присутствии комплекса анестетика с полимером (по кривой В).

Таким образом, из фиг. 3 видно, что два варианта использования ионного комплексного соединения анестетика с вязкоэластичным полимером ясно свидетельствуют о длительном

высвобождении анестетика в передней камере глаза в течение определенного промежутка времени в отличие от несвязанного анестетика.

Далее настоящее изобретение предлагает композиции, содержащие несколько анестезирующих веществ и/или несколько вязкоэластичных полимеров.

Количество анестетика, присутствующего в композиции, должно быть таким, чтобы оно обеспечивало нужный терапевтический эффект, т.е. нужную степень анестезии. Такие количества могут варьироваться в зависимости от лекарства, но их легко определить, используя известные специалистам соотношения доз и эффективности. Концентрация анестетика может варьироваться от 1 до 50 мг/мл, предпочтительно она должна составлять 5-20 мг/мл. В одном конкретном варианте осуществления изобретения, где в качестве анестетика используется гидрохлорид лидокаина, комплекс анестетика и полимера получают, используя раствор гидрохлорида лидокаина с гиалуронатом лидокаина, причем концентрация лидокаина составляет 20 мг/мл, а осмолярность можно довести до 305 mOsm/kg при помощи маннитола. В еще одном конкретном примере осуществления изобретения в качестве анестетика используют гидрохлорид тетракаина, а комплекс анестетика и полимера получают, используя раствор гиалуроната тетракаина, содержащий гидрохлорид тетракаина, причем концентрация тетракаина может быть от 5 до 20 мг/мл, а осмолярность можно довести до 305 mOsm/kg при помощи маннитола. В еще одном конкретном примере осуществления изобретения в качестве анестетика используют пропаракаин, а комплекс анестетика и полимера получают, используя раствор гиалуроната пропаракаина, содержащий гидрохлорид пропаракаина, причем концентрация пропаракаина может быть от 5 до 20 мг/мл, а осмолярность можно довести до 305 mOsm/kg при помощи маннитола. В каждом из примеров, приведенных в настоящем абзаце, катионогенный анестетик может быть смешан с комплексным соединением полимера с анестетиком в стерильной воде, а осмолярность можно затем довести до нужного значения при помощи нейтрального агента - маннитола. В еще одном конкретном примере комплекс анестетика с полимером может быть смешан с дополнительным раствором вязкоэластичного полимера, а осмолярность можно затем довести до нужного значения при помощи нейтрального агента - маннитола.

Настоящее изобретение далее предлагает композиции, которые обеспечивают длительное высвобождение анестезирующих веществ в сочетании с агентами, вызывающими сужение или расширение зрачка. Конкретно, настоящее изобретение включает в себя комплекс вязкоэластичного полимера, анестетика и агента, вызывающего сужение зрачка и комплекс вязкоэла-

стичного полимера, анестетика и агента, вызывающего расширение зрачка, причем высвобождение анестетика и указанных агентов осуществляется за счет ионного взаимодействия между вязкоэластичным полимером и анестетиком и агентом, вызывающим сужение или расширение зрачка. Такие композиции также обеспечивают сохранение структурной целостности передней камеры глаза.

Поскольку в процессе офтальмологического хирургического вмешательства важно поддерживать осмомолярность передней камеры глаза, композиции по изобретению предпочтительно обладают такой осмомолярностью, что после введения их в глаз они не сильно изменяют осмомолярность в передней камере. Осмомолярность природного содержимого передней камеры глаза составляет 301-305 МОsm/kg (Geigy Scientific Tables, Volume 1, Ed. C. Lentner, Eighth Edition, 1981, Basle, Switzerland). Осмомолярность ионного комплекса вязкоэластичного полимера и лекарственного препарата можно поддерживать при помощи избыточного количества лекарства в виде его соли (например, 3,0% раствор хлорида фенилэфрина является изотоническим в сопоставлении с 0,9 мас.% раствором NaCl), или при помощи раствора (или в сочетании с раствором) нейтрального агента, такого как глицерин (где 2,6 мас.% раствор является изотоническим относительно 0,9 мас.% раствора NaCl), или при помощи маннитола (где 5,07% раствор является изотоническим относительно 0,9 мас.% раствора NaCl). Если используют традиционные изотонические растворы, которые могут содержать ионы натрия, калия, кальция и т.п., такие ионы могут преждевременно замещать ионный комплекс лекарства, высвобождая лекарство в раствор, и придется добавлять избыточное количество катионогенного лекарства, чтобы повторно довести до равновесного состояния комплекс полимера с лекарством. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения осмомолярность композиций должна составлять от около 280 до 340 МОsm/kg, предпочтительно 280-340 МОsm/kg.

Чтобы сохранить структурную целостность передней камеры глаза, композиции по изобретению должны обладать достаточной вязкостью, чтобы предотвратить ее спадение в процессе хирургического вмешательства. Однако композиции должны быть также достаточно текучими, чтобы их можно было ввести в переднюю камеру глаза посредством инъекции или экструзии, а также для того, чтобы их можно было удалить (например, орошением) после завершения хирургического вмешательства. Соответственно, вязкость композиции по изобретению должна составлять от 1000 до 60000 сантистоксов, предпочтительно от 2500 до 40000 сантистоксов. Если используются вязкоэластичные полимеры, то концентрации вязкоэластичного полимера предпочтительно должны

составлять от около 10 до 30 мг/мл в водном (предпочтительно изотоническом) растворе.

5.6. Способы применения композиций по изобретению.

Композиции по настоящему изобретению лучше всего применять в ходе различных офтальмологических хирургических операций, таких как процедуры, для осуществления которых желательно, чтобы зрачок был расширен, включая интракапсулярную и экстракапсулярную хирургию и процедуры вскрытия полых частей глаза, а также таких процедур, для осуществления которых желательно, чтобы зрачок был сужен, включая хирургические операции в передней камере глаза, такие как разделение спаек стекловидного тела с роговицей, разделение спаек радужной оболочки и роговицы и размещение имплантатов хрусталика и вторичных имплантатов хрусталика.

Например, композиции по настоящему изобретению, содержащие агенты, расширяющие зрачок, можно использовать в стандартных операциях по удалению катаракты, проводимых под местной или ретробулярной анестезией. Следует отметить, что ретробулярная анестезия имеет тенденцию повышать чувствительность радужки к каплям, вызывающим расширение или сужение (Закон Старлинга). Поэтому композицию по настоящему изобретению, расширяющую зрачок, можно вводить в переднюю камеру глаза перед соответствующей капсулотомией и/или после нее. После этого можно провести промывание, аспирацию, отжимание, или факоэмульсификацию катаракты. После этого можно вводить имплантат, а остатки вязкого вещества, вызывающего расширение зрачка, вымывают из глаза. В таких процедурах композиция по изобретению может оказать помощь при извлечении хрусталика и размещении имплантата.

В другом примере композицию по настоящему изобретению, вызывающую сужение зрачка, можно использовать в стандартных процедурах введения имплантата для лечения рефрактивной миопии. После парацентеза композицию, вызывающую сужение зрачка, вводят в переднюю камеру глаза посредством инъекции. Затем делают входной разрез, размещают имплантат, рану зашивают и вязкую композицию, вызывающую сужение зрачка, вымывают из глаза.

Использование композиций по изобретению обеспечивает ряд преимуществ. Во-первых, изобретение предлагает композиции, которые одновременно обладают механическим и фармацевтическим действием в ходе офтальмологического хирургического вмешательства. Во-вторых, композиции по изобретению можно использовать в тех случаях, когда возникает потребность обеспечить длительное высвобождение агентов, вызывающих сужение или расширение зрачка, в ходе хирургического вмеша-

тельства. В-третьих, композиции по изобретению позволяют предотвратить повышение внутриглазного давления или уменьшить это повышение, что связано с использованием вязкоэластичного раствора, который не содержит агента, вызывающего сужение зрачка. В-четвертых, композиции по изобретению можно использовать для того, чтобы предотвратить синехию, удерживая зрачок в расширенном состоянии в ходе послеоперационной фазы.

Более того, в ходе обычных хирургических операций при утрате камеры и гипотонии, наблюдается утрата тонуса и функций радужки. Поскольку вязкие композиции по изобретению позволяют сохранить камеру и до некоторой степени внутриглазное давление и находятся в контакте с радужкой в течение длительного периода времени, получают эффект резервуара, благодаря чему добиваются сохранения камеры, повышения тонуса и ответных реакций радужки, а также обеспечивают доставку лекарственного препарата. Далее, особенно в тех случаях, когда требуется сужение зрачка, длительное воздействие агентов, вызывающих сужение зрачка, может притуплять возможности увеличения давления, которыми обладает вязкоэластичный полимер.

В еще одном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению, содержащие вязкоэластичный полимер и анестетик, наиболее эффективно применяют при хирургическом лечении катаракты, глаукомы и других внутриглазных операциях. Например, местная анестезия применяется для анестезии поверхности роговицы или конъюнктивы. После этого проводят парацентез, чтобы обеспечить медленный дренаж передней камеры глаза, содержимое которой через прокол заменяют комплексом вязкоэластичного полимера и анестетика. Камеру углубляют до нужного уровня и начинают операцию.

Различные упоминаемые в данном тексте публикации приводятся здесь для сведения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для внутрикамерного использования в офтальмологических хирургических операциях, содержащая вязкоэластичный полимер и эффективное количество анестезирующего вещества.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что вязкоэластичный полимер является кислотным, а анестезирующее вещество - щелочным.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что вязкоэластичный полимер является анионным, а анестезирующее вещество - катионным.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что вязкоэластичный полимер и анестезирующее вещество образуют комплекс вязкоэластичного полимера и анестетика.

5. Композиция для использования в офтальмологических хирургических операциях, включающая в себя вязкоэластичный полимер, анестезирующее вещество и лекарство, причем вязкоэластичный полимер, анестезирующее вещество и лекарство образуют ионный комплекс вязкоэластичного полимера, анестезирующего вещества и лекарства, причем лекарство выбирают из группы, в которую входят агенты, вызывающие сужение и расширение зрачка.

6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что агенты, вызывающие сужение и расширение зрачка, выбирают из группы, в которую входят атропин, пилокарпин, фенилэфрин, изопилокарпин, ацетилхолин, сульфат атропина, гидрохлорид пилокарпина, гидрохлорид фенилэфрина, хлорид ацетилхолина, гидрохлорид пилокарпина и гидрохлорид изопилокарпина.

7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что вязкоэластичный полимер выбирают из группы, в которую входят одно или несколько из следующих веществ: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, сульфат дерматана, карбоксиметилцеллюлоза, сульфат гепарана, гепарин, сульфат кератана, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза, сульфат целлюлозы, фосфат целлюлозы, карбоксиметилгуар, карбоксиметилгидроксипропилгуар, ксантановая камедь, геллановая камедь, велановая камедь, рамзановая камедь, агароза, альгинаты, фулцелларан, пектины, гуммиарабик, трагакантовая камедь, карагеланы, фосфаты крахмала, сукцинаты крахмала, гликоаминогликаны, полисахариды, полипептиды и полимеры и сополимеры акриламида, N-винилпирролидона, диметилакриламида, акриловой кислоты, метакриловой кислоты, малеинового ангидрида, винилсульфоновои кислоты, стиролкарбонной кислоты, 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновои кислоты, винилфосфоновои кислоты и 2-метакрилоилоксиэтилсульфоновои кислоты.

8. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что вязкоэластичный полимер выбирают из группы, в которую входят одно или несколько из следующих соединений: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, сульфат дерматана, карбоксиметилцеллюлоза, сульфат гепарана, гепарин, сульфат кератана, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза, сульфат целлюлозы, фосфат целлюлозы, карбоксиметилгуар, карбоксиметилгидроксипропилгуар, ксантановая камедь, геллановая камедь, велановая камедь, рамзановая камедь, агароза, альгинаты, фулцелларан, пектины, гуммиарабик, трагакантовая камедь, карагеланы, фосфаты крахмала, сукцинаты крахмала, гликоаминогликаны, полисахариды, полипептиды и полимеры и сополимеры акриламида, N-винилпирролидона, диметилакриламида, акриловой кислоты, метакриловой кислоты, малеинового ангидрида, винилсульфоновои кислоты, стиролкарбонной кислоты, 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновои кислоты,

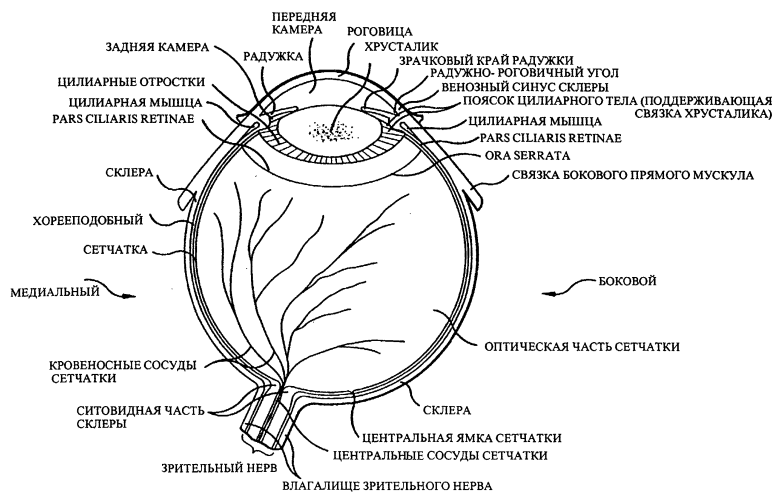


накаина, комплекс атропина и гиалуроната кокаина, комплекс атропина и гиалуроната непаина, комплекс атропина и хондроитинсульфата лидокаина, комплекс атропина и хондроитинсульфата пропаракаина, комплекс атропина и хондроитинсульфата тетракаина, комплекс атропина и хондроитинсульфата фенакаина, комплекс атропина и хондроитинсульфата непаина.

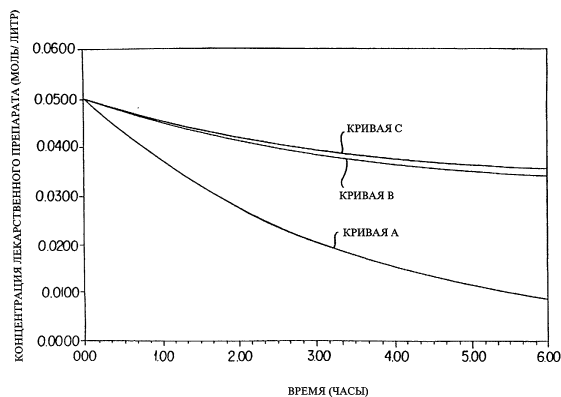
34. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что комплекс выбирают из группы, в которую входят комплекс ацетилхолина и гиалуроната лидокаина, комплекс ацетилхолина и гиалуроната пропаракаина, комплекс ацетилхолина и гиалуроната тетракаина, комплекс ацетилхолина и гиалуроната фенакаина, комплекс ацетилхолина и гиалуроната кокаина, комплекс ацетилхолина и гиалуроната непаина, комплекс ацетилхолина и хондроитинсульфата лидокаина, комплекс ацетилхолина и хондроитинсульфата пропаракаина, комплекс ацетилхолина и хондроитинсульфата тетракаина, комплекс ацетилхолина и хондроитинсульфата фенакаина, комплекс ацетилхолина и хондроитинсульфата непаина.

35. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что комплекс выбирают из группы, в которую входят комплекс пилокарпина и гиалуроната лидокаина, комплекс пилокарпина и гиалуроната пропаракаина, комплекс пилокарпина и гиалуроната тетракаина, комплекс пилокарпина и гиалуроната фенакаина, комплекс пилокарпина и гиалуроната кокаина, комплекс пилокарпина и гиалуроната непаина, комплекс пилокарпина и хондроитинсульфата лидокаина, комплекс пилокарпина и хондроитинсульфата пропаракаина, комплекс пилокарпина и хондроитинсульфата тетракаина, комплекс пилокарпина и хондроитинсульфата фенакаина, комплекс пилокарпина и хондроитинсульфата непаина.

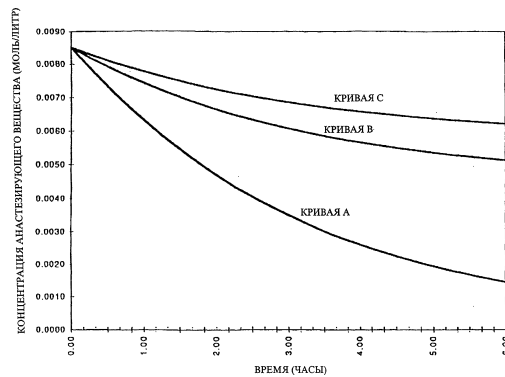
36. Способ сохранения структурной целостности передней камеры глаза в процессе хирургической операции при одновременном обеспечении анестезии, включающий в себя назначение пациенту, нуждающемуся в лечении, вязкоэластичного полимера и терапевтически эффективного количества анестезирующего вещества.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



