



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121329** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2017 10931</p> <p>(22) Дата подання заявки: 06.04.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2020</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 102015000011216</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09.04.2015</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: IT</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2018, Бюл.№ 7</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2020, Бюл.№ 9</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/IB2016/051934, 06.04.2016</p>	<p>(72) Винахідник(и): Балдаччі Массімо (IT)</p> <p>(73) Власник(и): ЛАБОРАТОРІ БАЛДАЧЧІ С.П.А., Via San Michele degli Scalzi, 73, I-56124 Pisa, Italy (IT)</p> <p>(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: P ARAGONA ET AL, "Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients", BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, GB, (20020801), vol. 86, no. 8, doi:10.1136/bjo.86.8.879, ISSN 0007-1161, pages 879 - 884, XP055221726 [A] 1-10 * abstract * KE YAO ET AL, "Efficacy of 1% carboxymethylcellulose sodium for treating dry eye after phacoemulsification: results from a multicenter, open-label, randomized, controlled study", BMC OPHTHALMOLOGY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, (20150320), vol. 15, no. 1, doi:10.1186/S12886-015-0005-3, ISSN 1471-2415, page 28, XP021217161 [A] 1-10 * abstract * WO2007061200, A1, 31.05.2007 US2007297981, A1, 27.12.2007 WO2012092375, A1, 05.07.2012 GB2456528, A, 22.07.2009</p>
---	--

UA 121329 C2

(54) ПІРОЛІДОНКАРБОНОВА КИСЛОТА (PCA) ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується піролідонкарбонОВОї кислоти (PCA) і/або її фармацевтично прийнятних солей або похідних для застосування при лікуванні захворювань очей і/або порушень зору.

Додатковою задачею даного винаходу є композиції, які містять піролідонкарбонОВУ кислоту (PCA) і/або її фармацевтично прийнятні солі або похідні, щонайменше один фізіологічно прийнятний ексципієнт і необов'язково щонайменше один додатковий активний інгредієнт для застосування при лікуванні захворювань очей і/або порушень зору.

Опис

Метою даного винаходу є піролідонкарбонова кислота (РСА) і/або її фармацевтично прийнятні солі або похідні для застосування при лікуванні захворювань очей і/або порушень зору.

5 Додатковою метою даного винаходу є композиції, які містять піролідонкарбову кислоту (РСА) і/або її фармацевтично прийнятні солі або похідні, щонайменше один фізіологічно прийнятний ексципієнт і необов'язково щонайменше один додатковий активний інгредієнт для застосування при лікуванні захворювань очей і/або порушень зору.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

10 Захворювання очей і/або порушення зору можуть відбуватися у будь-якому віці, починаючи з дитинства.

Синдром сухого ока являє собою розлад, що призводить до слабкого вироблення слізної рідини (гіпосекреція сльози): в зв'язку з частковою або повною атрофією або зі змінами часто гормональної основи, за яких залози більше не виробляють достатню слізну рідину і, таким

15 чином, око стає більш-менш сухим. Інколи дренажна система є занадто активною.

Все це призводить до більшого травматизму в зв'язку з безперервним рухом повік на поверхні ока з кожним морганням і недостатнього очищення його від сторонніх предметів або

20 мікробів. Крім того, спостерігається брак антитіл і лізоциму, слізних компонентів з високою бактерицидною здатністю: тому ризик зараження інфекціями дуже високий, навіть при застосуванні зазвичай нешкідливих мікробів. Найпоширенішими симптомами синдрому сухого ока є печіння, відчуття стороннього предмету в очах, світлобоязнь, утруднене відкриття повік при пробудженні і, у тяжких випадках, біль і нечіткий зір. Всі ці порушення збільшуються в сухих, вітряних середовищах або де функціонує опалення та кондиціонування повітря. Іноді пацієнти, які

25 страждають на гіпосекрецію сльози, мають дуже вологі очі (особливо за наявності кератиту, пошкодження поверхні рогівки): проте, слізна рідина дуже водяниста, містить мало слизових компонентів і швидко випаровується, залишаючи рогівку схильною до впливу зовнішніх факторів. Багато людей із синдромом сухого ока також страждають на захворювання горла і додаткових пазух носа, такі як закладеність носа або синусит, хронічний кашель, часті застуди,

30 сезонні алергії, закладеність вуха, головні болі.

Загалом, розрізняють дві форми синдрому сухого ока:

- первинна (синдром Шегрена), тобто прояв в очах загального автоімунного захворювання, такого як, наприклад, червоний вовчак, ревматоїдний артрит, склеродермія;

35 - вторинна, в зв'язку з надмірним випаровуванням слізної плівки (блефарит, кон'юнктивіт, тривале використання контактних лінз, стареча знижена секреція, знижена секреція в зв'язку з прийомом ліків, гіповітаміноз А, тривале використання очних крапель).

Синдром сухого ока є найпоширенішою очною патологією в світі; 11 % людей у віці від 30 до 60 років, і 14 % людей старше 65 років страждають на це захворювання.

40 Синдром сухого ока (що також називається "сухе око") може призвести до серйозних порушень зору і нестійкості слізної плівки, що може привести до серйозного пошкодження очної поверхні.

У більшості випадків сухе око включає в себе гіперосмолярність слізної плівки і запалення поверхні ока.

45 Основними патогенетичними механізмами сухого ока є: знижене вироблення слізної плівки і/або надмірне випаровування, гіперосмолярність, запалення з пошкодженням епітеліальних клітин і нестійкість слізної плівки (контакту рогівки ока зі сльозою).

У такій ситуації може виникати перехідний профіль (тобто який передбачає відновлення) або, коли патологічний профіль з часом зберігається, з тривалим пошкодженням клітин без лікування, захворювання стає незворотнім.

50 На сьогоднішній день відсутнє радикальне лікування синдрому сухого ока або пов'язаних з ним розладів (гіперосмолярність або запалення). Незважаючи на наявність багатьох місцевих терапевтичних засобів (замінники сліз), довгострокові результати лікування захворювань слізної плівки часто бентежать і не є довготривалими.

55 Застосування замінника сліз має підтримувати добру гостроту зору у пацієнта і відновлювати комфорт.

Зазвичай рН сльози становить приблизно 7,2-7,4. Пацієнти повідомляють про добре самопочуття при застосуванні лужних очних крапель. Як правило, штучні сльози є буферний рН. Частота крапель на день може змінюватися залежно від стадії захворювання і замінника сліз, що застосовується; іноді, на гострій стадії, введення замінників сліз необхідне щогодини, а в

60 кращому випадку воно може здійснюватися до 5-6 разів на день.

Проте, пацієнту вкрай важливо завжди підтримувати очі добре зволоженими, і в більшості випадків це вимагає введення замітника сліз щогодини або щонайменше кожні 2-3 години. Звісно, що велика кількість повторних застосувань ускладнює лікування та не робить його

5 приємним для пацієнта і викликає дискомфорт.
Існує рішення, що передбачає застосування контактних лінз, часто тоді, коли замітники сліз не надають ніяких переваг. Проте, застосування контактних лінз часто не є можливим, тому що у разі гіпосекреції слюзи з помітним зменшенням рідинного компонента контактні лінзи не

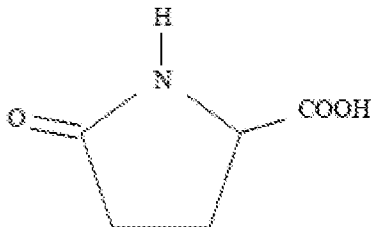
10 переносяться пацієнтом.
Існує хірургічне рішення, яке в певних випадках може сприяти регенерації поверхні ока. Найпростішою і найбільш широко використовуваною хірургічною терапією при лікуванні синдрому сухого ока є тимчасове або постійне закриття, нижньої і/або верхньої слізної точки за допомогою маленьких силіконових ковпачків ("пробок для тампонації слізних точок"). Проте, очевидно, що хірургічне рішення тягне за собою недоліки і дискомфорт для пацієнта.

15 Запалення або інфекція рогівки, що також називається кератит, може мати вірусне (наприклад, аденовіруси, герпесвіруси), бактеріальне або грибкове походження. Рогівка є прозорою мембраною, розташованою на передній частині ока, тому вона дуже піддається впливу зовнішніх факторів. Цей вид запалень або інфекцій може прогресувати до появи ерозій або виразок рогівки, які змінюють гостроту зору і роблять його мутним. На сьогоднішній день найпоширенішим видом лікування є введення антибактеріальних або противірусних крапель. У

20 разі кератиту герпетичного походження, лікування противірусними засобами часто є обов'язковим.
Дуже часто запалення або інфекції бактеріального, вірусного або грибового походження відбуваються, коли око вже піддається сухості. У разі сухого ока, насправді, дуже часто починаються запальні або інфекційні явища різного походження, лікування яких стає

25 складнішим і більш тяжким.
Тому, як і раніше відчувається потреба в ефективному лікуванні захворювань ока і/або порушень зору, зокрема, в здатності забезпечити покращену гідратацію протягом тривалого часу. Крім того, як і раніше відчувається потреба в ефективному лікуванні з метою боротьби з інфекціями і/або запаленнями різного походження, які дуже часто встановлюються на рівні ока,

30 зокрема у разі сухості ока.
Піролідонкарбонова кислота (PCA), яка показана в нижченаведеній формулі, являє собою циклічну органічну сполуку, також відому як піроглутамінова кислота.



35 В літературі вже давно описана дія піролідонкарбонової кислоти як вектора для сприяння покращенню шлунково-кишковій адсорбції лікарських препаратів (Barel et al. Handbook of Cosmetic Science and Technology, Third Edition, стор. 357-370, 2009; Smith et al. Percutaneous Penetration Enhancers, CRC Press, стор. 214, 1995). Також відомі пом'якшувальні і зволожувальні властивості продукту, коли він застосовується в різних косметичних композиціях для догляду за шкірою і волоссям.

40 Піролідонкарбонова кислота додана до Європейського банку даних косметичних інгредієнтів як зволожувач та зволожувальний крем: ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing.

Ніяких токсичних і/або шкідливих дій не було виявлено ані при місцевому застосуванні цієї сполуки, ані при введенні навіть у високих дозах людям і піддослідним тваринам.

45 ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо не зазначено інше, всі терміни в даній галузі техніки, умовні позначення та інші наукові терміни, які вживаються в даному документі, мають значення, які зазвичай розуміють фахівці в даній галузі техніки, до якої належить даний опис. У деяких випадках терміни зі значеннями, які зазвичай є зрозумілими, визначені в даному документі для ясності і/або готового посилання; тому включення таких визначень до даного документу не слід тлумачити як такі, що становлять суттєву відмінність від того, що зазвичай розуміють в даній галузі техніки.

50 Термін "фармацевтично прийнятні солі або похідні" стосуються тих солей або похідних, які мають біологічну ефективність і властивості сольової або дериватизованої сполуки і які не

викликають небажані реакції при введенні ссавцю, переважно людині. Фармацевтично прийнятні солі можуть бути неорганічними або органічними солями; приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються ними: карбонат, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, гідросульфат, цитрат, малеат, фумарат, трифторацетат, 2-нафталінсульфонат і паратолуолсульфонат. Додаткову інформацію про фармацевтично прийнятні солі можна знайти в Довіднику з фармацевтичних солей - Handbook of pharmaceutical salts, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008 р., включеному до даного документу як посилання. Фармацевтично прийнятні похідні включають в себе складні ефіри, прості ефіри та N-оксиди.

Термін "фізіологічно прийнятний ексципієнт" стосується речовини без будь-якого власного фармакологічного ефекту, і яка не викликає небажані реакції при введенні ссавцю, переважно людині. Фізіологічно прийнятні ексципієнти добре відомі в даній галузі техніки і описані, наприклад, в "Довіднику з фармацевтичних ексципієнтів" (Handbook of Pharmaceutical Excipients), шосте видання 2009 р., включеному до даного опису за допомогою посилання.

Термін "одночасне, окреме або послідовне застосування" стосується одночасного введення першої і другої сполуки або таким чином, щоб обидві сполуки чинили вплив на око пацієнта одночасно або введення сполуки після іншої сполуки таким чином, щоб забезпечити терапевтичний ефект. У деяких варіантах здійснення даного винаходу, сполуку вводять пацієнту протягом певного періоду часу з подальшим введенням іншої сполуки.

Терміни "який/що включає в себе", "який/що має", "який/що охоплює" та "який/що містить в собі" мають на увазі відкриті терміни (тобто які означають "який/що включає в себе, але не обмежується цим"), і вважаються підтримувальними також для термінів, таких як "по суті складається з", "який/що по суті складається з" або "який/що складається з".

Термін "дитячий вік" стосується групи населення віком від 0 до 18 років.

Термін "достатня кількість" стосується кількості, необхідної для досягнення зазначеного цільового об'єму.

ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1 - Профіль проникності піролідонкарбонової кислоти (PCA) у ізольовану рогівку ока кролика, після експерименту, проведеного в Прикладі 9.

ОПИС ВИНАХОДУ

Несподівано було виявлено, що піролідонкарбонова кислота особливо ефективна для застосування при лікуванні захворювань очей і/або порушень зору.

Таким чином, метою даного винаходу є піролідонкарбонова кислота і/або її солі або фармацевтично прийнятні похідні для застосування при лікуванні захворювань очей і/або порушень зору.

Метою даного винаходу є також піролідонкарбонова кислота і/або її солі або фармацевтично прийнятні похідні в комбінації, щонайменше, з одним додатковим активним інгредієнтом для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні захворювань очей і/або порушень зору.

Ще однією метою даного винаходу є фармацевтична композиція, яка включає в себе піролідонкарбонову кислоту і/або її солі або фармацевтично прийнятні похідні, і щонайменше один фізіологічно прийнятний ексципієнт для застосування при лікуванні захворювань очей або порушень зору.

Ще однією метою даного винаходу є фармацевтична композиція, яка включає в себе піролідонкарбонову кислоту і/або її солі або фармацевтично прийнятні похідні, і щонайменше один додатковий активний інгредієнт і щонайменше один фізіологічно прийнятний ексципієнт для застосування при лікуванні захворювань очей і/або порушень зору.

Відповідно до переважного аспекту даного винаходу зазначені захворювання очей і/або порушення зору вибрані з сухості ока (синдром сухого ока, що також називається "сухе око"), гіперосмолярності, запалення очей і/або очних інфекцій.

Відповідно до переважного аспекту даного винаходу зазначене захворювання очей і/або порушення зору являє собою сухість ока. Сухість ока відповідно до даного винаходу може бути первинною або вторинною.

Дуже часто сухість ока викликається гіперосмолярністю або викликає гіперосмолярність, яка призводить до погіршення профілю сухого ока, що врешті-решт переходить у незворотне захворювання.

Відповідно до переважного аспекту даного винаходу, зазначена гіперосмолярність може бути в зв'язку з сухим оком або може бути первинною і викликати сухість ока.

Відповідно до іншого переважного аспекту даного винаходу зазначені запалення і/або інфекції очей є запаленнями і/або інфекціями рогівки (кератит) і можуть мати бактеріальне,

вірусне або грибкове походження. Якщо зазначені кератити мають вірусне походження, вони здебільшого обумовлені аденовірусом або вірусом герпесу.

Дуже часто такі запалення і/або інфекції рогівки зустрічаються в оці, що вже характеризується сухістю; тоді стає дедалі складніше чинити ефект на нього.

5 Відповідно до аспекту даного винаходу, щонайменше один додатковий активний інгредієнт може бути вибраний з солі металу, гіалуронової кислоти, похідного целюлози, поліакрилату, осмопротектанту, полісахаридів та їхніх похідних.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, зазначена сіль металу вибрана з міді, цинку, натрію або солі марганцю або їхніх сумішей.

10 Відповідно до іншого аспекту даного винаходу зазначена сіль металу вибрана з сульфату, фосфату або їхньої суміші. Відповідно до переважного аспекту, зазначена сіль металу являє собою сульфат міді.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, зазначений осмопротектант вибраний з еритриту, таурину, L-карнітину або їхніх сумішей.

15 Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу, зазначене похідне целюлози вибране з карбоксиметилцелюлози, етилцелюлози, гідроксипропілцелюлози або їхніх сумішей.

Відповідно до аспекту даного винаходу, щонайменше один зазначений фізіологічно прийнятний ексципієнт вибраний з консервантів, антиоксидантів, буферних засобів, зволожувальних засобів, стабілізаторів, поверхнево-активних речовин, водних носіїв, масляних носіїв, зволожувачів, желюючих речовин або їхніх сумішей. Відповідно до переважного аспекту щонайменше один зазначений ексципієнт являє собою буферну систему і/або консервант.

Відповідно до аспекту даного винаходу, фармацевтична композиція за даним винаходом знаходиться в рідкій або напівтвердій формі. Відповідно до переважного аспекту, композиція за даним винаходом знаходиться в формі розчину (більш переважно, водного розчину), суспензії, крему, мазі, гелю або спрею. Гелева композиція за даним винаходом може бути у вигляді крапельного гелю, тобто гелю, який може наноситися по краплях (не в напівтвердому носії). Крім того, препарат може являти собою розчин для введення переважно у вигляді спрею, зокрема, при різних формах блефариту в зв'язку з сухістю.

Відповідно до аспекту даного винаходу, фармацевтична композиція за даним винаходом вводиться у вигляді примочки, очних крапель, штучних сліз або крапельного гелю і може в будь-якому випадку бути у вигляді одноразової дози або у вигляді кількох доз; більш переважно у вигляді одноразової дози.

Відповідно до переважного аспекту, фармацевтична композиція за даним винаходом є у вигляді примочки з одноразовою дозою, очних крапель з одноразовою дозою або крапельного гелю з одноразовою дозою.

Відповідно до аспекту даного винаходу, фармацевтична композиція має рН від 6 до 7,5, переважно від 6,6 до 7, для фізіологічного застосування на око, без будь-якого небажаного впливу. Аналогічно, фармацевтична композиція має оптимальні характеристики хімічної і фізичної стійкості; утворення осадів на дні не спостерігається навіть через декілька днів зберігання при 4 °С (наприклад, в холодильнику). Зазначений рН отримують шляхом додавання відповідних буферів, таких як, наприклад, фосфатний буфер.

Відповідно до переважного аспекту піролідонкарбонова кислота (PCA) і/або її фармацевтично прийнятні солі або похідні містяться у фармацевтичній композиції за даним винаходом в кількості від 0,05 до 1 %, виходячи із загальної маси композиції, більш переважно в кількості приблизно 0,1-0,2 % за масою.

Відповідно до переважного аспекту щонайменше один зазначений додатковий активний інгредієнт міститься в фармацевтичній композиції за даним винаходом в кількості від 0,0005 до 0,2 % за масою, виходячи із загальної маси композиції, більш переважно в кількості близько 0,001-0,002 %, якщо зазначений активний інгредієнт являє собою сіль металу; якщо натомість це гіалуронова кислота або інші активні інгредієнти, він міститься в складі в кількості від 0,05 до 1 %, переважно в кількості приблизно 0,1-0,2 %.

Відповідно до ще одного переважного аспекту даний винахід спрямований на застосування при лікуванні захворювань очей і/або порушення зору у людей, призначений як для дорослих, так і для дітей.

55 Піролідонкарбонова кислота (PCA) за даним винаходом продемонструвала несподіваний ефект відносно покращення і доведення до максимуму гідратації очей, зокрема, щодо тривалості гідратації і впливу на затримання рідини всередині тканини ока.

Піролідонкарбонова кислота (PCA) залишається по суті на рівні тканини ока протягом набагато довшого періоду часу, ніж сполуки, що на даний момент застосовуються при лікуванні 60 сухості очей. PCA залишається в тканині ока протягом періоду часу більше 3 годин, коли

зазвичай продукт, призначений для лікування сухості очей, залишається в тканині не більше 1 години.

Отже, очевидно, що препарат, який містить в собі піролідонкарбонову кислоту (РСА), може наноситися на око, що вимагає гідратації певну кількість разів, значно нижче, порівняно з відомими на сьогоднішній день препаратами. Примітно, що, у разі сухості очей, відомі продукти наносяться від 6 до 8 разів на день, а препарат з вмістом РСА за даним винаходом наноситься від 1 до 3 разів на день, покращуючи комплаєнтність даного пацієнта або суб'єкта.

У разі сухості очей, зниження повторного введення має велике значення для покращення лікування та його впливу в житті суб'єкта або пацієнта. Результатом покращення гідратації також є освіжаюча здатність, що забезпечує композиція при введенні.

Комбінація щонайменше одного додаткового активного інгредієнта з РСА чинить синергічний ефект при лікуванні ока відповідно до даного винаходу.

Зокрема, додавання сульфату міді до РСА несподівано призводило до синергічного ефекту при лікуванні ока, зокрема, у разі запалень і/або інфекцій рогівки (кератиту) бактеріального або вірусного походження. Завдяки комбінації РСА і сульфату міді вдалося максимізувати антибактеріальний і/або протівірусний ефект двох активних інгредієнтів зі зменшенням значення мінімальної пригнічувальної концентрації відносно патогенних запалень і/або інфекції приблизно у вісім разів.

Комбінація РСА і сульфату міді дуже корисна, оскільки вона здатна втручатися і діяти на рівні кон'юнктивального мішка, де вплив бактерій і/або вірусів із зовнішнього середовища є особливо обтяжливим.

Додавання щонайменше одного осмопротектанта натомість несподівано сприяло синергічному ефекту з РСА у відновленні клітинного об'єму, надаючи тканині ока здатність затримувати більшу кількість рідини, що призвело до покращеної стабілізації функцій клітин і до блокування гіперосмолярності, яка дуже часто виникає у випадку сухого ока.

Натомість додавання гіалуронової кислоти несподівано сприяло синергічному ефекту з точки зору зволожувального ефекту. Гіалуронова кислота, по суті, є коадгезивною і зв'язується з поверхнею рогівки, що утримує РСА, яка чинить змочувальний і зволожувальний ефект, подовжуючи зволожувальний ефект РСА.

Ще однією перевагою, яку надає піролідонкарбонова кислота, а також її комбінація з додатковими активними інгредієнтами є її здатність освіжати тканину ока, зокрема, у разі сухості очей і/або гіперосмолярності.

Наступні приклади призначені для кращої ілюстрації даного винаходу, не обмежуючи його жодним чином.

Приклад 1

Очні краплі з одноразовою дозою	г/100 мл
Піролідонкарбонова кислота (РСА)	0,10 г
Дистильована вода на основі відвару ромашки	10,00 г
Двоосновний додекагідрат фосфату натрію	0,60 г
Одноосновний моногідрат фосфату натрію	0,06 г
Хлорид натрію	0,70 г
Дигідрат динатрію едетату	0,05 г
Достатня кількість води	100 мл

Композиція є прозорою, безбарвною.

На дні осад не спостерігається навіть через кілька днів зберігання у холодильнику.

pH=6,60

Осмоляльність (мОсмол/кг)= 298

Приклад 2

Очні краплі з одноразовою дозою	г/100 мл
Піролідонкарбонова кислота (РСА)	0,10 г
Гіалуронова кислота	0,20 г
Одноосновний моногідрат фосфату натрію	0,06 г
Двоосновний додекагідрат фосфату натрію	0,60 г
Хлорид натрію	0,70 г
Достатня кількість води	100 мл

Композиція є прозорою, безбарвною.

На дні осад не спостерігається навіть через кілька днів зберігання у холодильнику.

pH=6,60

5 Осмоляльність (мОсмол/кг)= 289

Приклад 3

Очний гель	г/100 мл
Піролідонкарбонова кислота (PCA)	0,1000 г
Сульфат міді	0,0001 г
Карбопол 980	0,2000 г
Лемонграс (цитронелова ефірна олія)	0,025 г
ЕДТК	0,0100 г
20 % гідроксиду натрію	0,4200 г
Сорбіт	4,0000 г
Достатня кількість води	100 мл

Даний препарат являє собою крапельний гель. На дні осад не спостерігається навіть через кілька днів зберігання у холодильнику.

10 pH=6,13

Осмоляльність (мОсмол/кг)= 248

Приклад 4

Очні краплі з багаторазовою дозою	г/100 мл
Піролідонкарбонова кислота (PCA)	0,1
Сульфат міді	0,0001
Дистильована вода на основі відвару гамамелісу	10,000 г
Дистильована вода на основі відвару очанки	10,000 г
Дистильована вода на основі відвару ромашки	10,000 г
Дистильована вода на основі відвару волошки	10,000 г
Двоосновний додекагідрат фосфату натрію	0,30 г
Одноосновний моногідрат фосфату натрію	0,03 г
Хлорид натрію	0,80 г
Дигідрат динатрію едетату	0,050 г
Хлорид бензалконію	0,01 г
Достатня кількість води	100 мл

Приклад 5

Очні краплі з одноразовою дозою	г/100 мл
Піролідонкарбонова кислота (PCA)	0,05
Сульфат міді	0,0001
Гіалуронова кислота	0,2 г
Одноосновний моногідрат фосфату натрію	0,01 г
Двоосновний додекагідрат фосфату натрію	0,10 г
Хлорид натрію	0,6 г
Хлорид бензалконію EP	0,01 г
Дигідрат динатрію едетату	0,05 г
Достатня кількість води	100 мл

15

Приклад 6

Очні краплі з одноразовою дозою	г/100 мл
Піролідонкарбонова кислота (PCA)	0,05
Сульфат міді	0,0001
Гіалуронова кислота	0,2 г
Одноосновний моногідрат фосфату натрію	0,01 г
Двоосновний додекагідрат фосфату натрію	0,10 г
Хлорид натрію	0,80 г
Достатня кількість води	100 мл

Приклад 7

Очні краплі з багаторазовою дозою	г/100 мл
Піролідонкарбонова кислота (PCA)	0,1
Сульфат міді	0,0001
Карбоксиметилцелюлоза натрію (кармелоза натрію)	3,50 г
Хлорид натрію	0,80 г
Хлорид бензалконію	0,010 г
Достатня кількість води	100 мл

Приклад 8

Очний гель	г/100 мл
Піролідонкарбонова кислота (PCA)	0,1
Сульфат міді	0,0001
Гіалуронова кислота	0,40 г
Гідроксіетилцелюлоза	1,00 г
Трометамін	0,20 г
Лемонграс (цитронелова ефірна олія)	0,025 г
Борна кислота	0,40 г
Цитримід	0,01 г
Едетат натрію	0,05
Достатня кількість води	100 мл

5 Приклад 9

Оцінка біосумісності композицій за Прикладами 1, 2 та 4 за допомогою тесту на подразнення очей (тест Дрейза)

10 Тест на подразнення очей призначений для оцінки будь-якого подразнення, яке можуть викликати композиції за Прикладами 1, 2 і 4 при введенні *in vivo*. Відсутність подразнення очей є показником біосумісності композицій та їхньої потенційної терапевтичної ефективності. По суті, після введення, композиції за прикладами 1, 2 і 4 залишаються в контакт з поверхнею ока протягом часу, достатнього для стимулювання терапевтичної активності, та їхнє виведення залежить лише від звичайних фізіологічних процесів прекорнеальної ділянки. І навпаки, поява подразнювальних дій, навіть незначних, може звести нанівець ймовірність того, що

15 піролідонкарбонова кислота (PCA), яка передається в композиція за прикладами 1, 2 і 4, залишиться в контакт з поверхнею ока протягом часу, достатнього для терапевтичної активності. Поява подразнювальних дій, по суті, сприяла б активації фізіологічних систем захисту в оці (підвищена сльозотеча, збільшення непродуктивного поглинання, підвищена швидкість виведення з прекорнеальної ділянки), що призводить до стрімкого зниження

20 біодоступності.

ПЛАН ЕКСПЕРИМЕНТУ

Розглянуті препарати (композиція) і схема оброблення:

Експериментальні розчини:

Розчин 1 (композиція за Прикладом 1):

- 25
- Піролідонкарбонова кислота (PCA) 0,10 г/100 мл;
 - Дистильована вода на основі відвару ромашки 10,0 г/100 мл;
 - Одноосновний моногідрат фосфату натрію 0,06 г/100 мл;

- Двоосновний додекагідрат фосфату натрію 0,60 г/100 мл;
 - Дигідрат динатрію едетату 0,05 г/100 мл;
 - Хлорид натрію 0,7 г/100 мл.
- Розчин 2 (композиція за Прикладом 2):
- 5 - Піролідонкарбонова кислота (РСА) 0,10 г/100 мл;
 - Гіалуронова кислота 0,20 г/100 мл;
 - Одноосновний моногідрат фосфату натрію 0,06 г/100 мл;
 - Двоосновний додекагідрат фосфату натрію 0,60 г/100 мл;
 - Хлорид натрію 0,70 г/100 мл.
- 10 Розчин 3 (композиція за Прикладом 4):
- Піролідонкарбонова кислота (РСА) 0,10 г/100 мл;
 - Сульфат міді 0,0001 г/100 мл;
 - Дистильована вода на основі відвару гамамелісу 10,0 г/100 мл;
 - Дистильована вода на основі відвару очанки 10,0 г/100 мл;
 - 15 - Дистильована вода на основі відвару ромашки 10,0 г/100 мл;
 - Дистильована вода на основі відвару волошки 10,0 г/100 мл;
 - Одноосновний моногідрат фосфату натрію 0,03 г/100 мл;
 - Двоосновний додекагідрат фосфату натрію 0,30 г/100 мл;
 - Хлорид натрію 0,80 г/100 мл;
 - 20 - Дигідрат динатрію едетату 0,05 г/100 мл;
 - Хлорид бензалконію 0,01 г/100 мл

Контрольні розчини

- 25 Контрольні розчини включали в себе композицію, що відповідає експериментальним розчинам (Розчин 1 - Розчин 3), але не містили активні інгредієнти, тобто піролідонкарбонову кислоту (контрольний розчин 1), піролідонкарбонову кислоту і гіалуронову кислоту (розчин 2), піролідонкарбонову кислоту і сульфату міді (контрольний розчин 3).

Таблиця 1

Схема оброблення in vivo

Око	Препарат	Об'єм оброблення/доза
Праве	Експериментальний розчин 1 (група 1)	10 мкл
Праве	Експериментальний розчин 2 (група 2)	10 мкл
Праве	Експериментальний розчин 3 (група 3)	10 мкл
Ліве	Контрольний розчин 1 (група 1)	10 мкл
Ліве	Контрольний розчин 2 (група 2)	10 мкл
Ліве	Контрольний розчин 3 (група 3)	10 мкл

Види тварин

- 30 Білі новозеландські кролики. Був вибраний новозеландський кролик, оскільки він визнаний придатною експериментальною моделлю для оцінки подразнення очей. Кроликам віддають перевагу над іншими тваринами, оскільки їхнє око є добре відомим органом з точки зору анатомії і фізіології, а також має великий розмір. Крім того, очі кроликів, як правило, більш сприйнятливі до подразнювальних речовин, ніж очі людей.

- 35 Кількість тварин, що підлягають обробленню, залежить від цілей, які мають бути досягнуті, проте, слід завжди враховувати, що найменша кількість тварин може піддаватися впливу токсичних речовин; зазвичай використовують від 3 до 6 тварин.

Спосіб введення

Очне введення є очікуваним для людей.

- 40 Кількість тварин та походження

18 білих новозеландських кроликів-самців, Пампалоні Фауля (PI), довільно поділені на 6 груп по три блоки кожна.

Фармакологічне оброблення

- 45 Об'єм 100 мкл застосовувався Фріденвальдом і Дрейзом (Wilhelmus, 2001; Survey Ophthalmology, 45: 493-515) і був вибраний, оскільки ця кількість зазвичай застосовувалася для закапування крапель або ін'єкції в око. Пізніші дослідження показали, що об'єм 10 мкл або нижче краще відображає реальну ситуацію in vivo.

У цьому експериментальному дослідженні фармакологічне оброблення здійснювалося двома способами введення:

а) одну краплю (10 мкл) вводили безпосередньо на поверхню рогівки правого ока кролика за допомогою мікропіпетки. В ліве око, у такий самий спосіб, вводили тільки носій (відповідний контрольний розчин).

б) 6 закапувань (10 мкл) протягом 18-20 хвилин безпосередньо на поверхню рогівки правого ока. В ліве око, у такий самий спосіб, вводили тільки носій (відповідний контрольний розчин).

Оцінка оброблення

Очі кроликів досліджували наприкінці кожного оброблення (час 0) і в наступні години (через 1 і 3 години після впливу) і на наступний день (через 24 години після оброблення).

В наступному порядку були розглянуті такі органи: кон'юнктиву, райдужну оболонку та рогівку.

Пошкодження рогівки та райдужної оболонки були виявлені шляхом прямого спостереження та освітлення за допомогою лампи з ультрафіолетовим випроміненням, після введення ізотонічного водного розчину флуоресцеїну.

Тяжкість пошкоджень була виражена за допомогою балів за шкалою оцінювання, наведених в Таблиці 2.

Бали стосовно різних спостережень, оброблялися відповідно до нещодавно внесеної зміни до початкового методу Дрейза (Wilhelmus, 2001). Бали, отримані відносно різних аналізованих ділянок ока (кон'юнктиви, райдужки і рогівки) кожної тварини в певний момент часу, підсумовувалися для отримання загального індексу подразнення. На відміну від того, що було запропоновано Дрейзом в початковому методі, бали, отримані відносно одиночних змінних, не множилися на поправковий коефіцієнт, але кожна змінна належала до балу, що містився в різних діапазонах. Наприклад, діапазон балів щодо непрозорості рогівки становив від 0 до 4, тоді як щодо райдужної оболонки він становив від 0 до 2.

Індекс подразнення очей сам по собі не надає можливість оцінки ступеню подразнення очей.

Загальна оцінка була здійснена за рекомендаціями Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, відповідно до яких речовина вважається подразником очей, якщо щонайменше чотири з шести тварин показують позитивну реакцію щонайменше в одній з трьох врахованих ділянок. Речовина, що викликає будь-які пошкодження рогівки або райдужної оболонки, що не загоюються протягом семи днів, класифікується як дуже подразнювальна.

Таблиця 2

Шкала балів для оцінки подразнення рогівки

Місце пошкодження	Вид пошкодження	Призначений бал
Непрозорість рогівки	Укривання виразками або непрозорість не спостерігається	0
Непрозорість рогівки	Окремі або зливні ділянки непрозорості (крім незначного потьмарення звичайного блиску); елементи райдужної оболонки є чітко видимими	1
Непрозорість рогівки	Легко розпізнана напівпрозора ділянка; елементи райдужної оболонки трохи затьмарені	2
Непрозорість рогівки	Опалесцентні ділянки; жодні елементи райдужної оболонки не є видимими і розмір зіниці ледве помітний	3
Непрозорість рогівки	Повністю непрозора рогівка; райдужна оболонка не є розпізнаваною в зв'язку з непрозорістю	4
Райдужна оболонка	Нормальна	0
Райдужна оболонка	Складки помітно заглиблені порівняно з нормальною райдужною оболонкою; застій, набряк, помірна перикорнеальна ін'єкція; реакція на світло зберігається	1
Райдужна оболонка	Реакція на світло не спостерігається, кровотеча; серйозне пошкодження	2
Почервоніння кон'юнктиви (кон'юнктива очного яблука та повіки)	Нормальні кровоносні судини	0
Почервоніння кон'юнктиви (кон'юнктива очного яблука та повіки)	Незначна ін'єкція кровоносних судин; гіперемія	1
Почервоніння кон'юнктиви (кон'юнктива очного яблука та повіки)	Дифузний, малиновий колір; ін'єкція окремих судин, які є важко розпізнаваними	2
Почервоніння кон'юнктиви (кон'юнктива очного яблука та повіки)	Сильне дифузне почервоніння	3

Загальний бал дорівнює сумі всіх балів стосовно рогівки, райдужної оболонки та кон'юнктиви.

РЕЗУЛЬТАТИ

Під час оброблення не померла жодна тварина (а і b), та жодний негативний вплив на очі не спостерігався під час введення розчинів (кліпання, закриті повіки очей, слъозаві очі). Крім того, у жодної з оброблених тварин не спостерігалися жодні клінічні зміни.

5 Результати щодо реакції очей зазначені в Таблицях 3-5 стосовно оброблення групи а), і 6-8 стосовно оброблення групи b).

На основі отриманих результатів, можна дійти висновку, що композиції не є подразнювальними і є біосумісними після обох оброблень.

Таблиця 3

Оброблення групи а) Розчином 1

Час (год.)	Розчин 1				Контрольний розчин 1			
	Індивідуальні бали			Середнє значення	Індивідуальні бали			Середнє значення
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблиця 4

Оброблення групи а) Розчином 2

Час (год.)	Розчин 2				Контрольний розчин 2			
	Індивідуальні бали			Середнє значення	Індивідуальні бали			Середнє значення
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

10

Таблиця 5

Оброблення групи а) Розчином 3

Час (год.)	Розчин 3				Контрольний розчин 3			
	Індивідуальні бали			Середнє значення	Індивідуальні бали			Середнє значення
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблиця 6

Оброблення групи b) Розчином 1

Час (год.)	Розчин 1				Контрольний розчин 1			
	Індивідуальні бали			Середнє значення	Індивідуальні бали			Середнє значення
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблиця 7

Оброблення групи b) Розчином 2

Час (год.)	Розчин 2				Контрольний розчин 2			
	Індивідуальні бали			Середнє значення	Індивідуальні бали			Середнє значення
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблиця 8

Оброблення групи b) Розчином 3

Час (год.)	Розчин 3				Контрольний розчин 3			
	Індивідуальні бали			Середнє значення	Індивідуальні бали			Середнє значення
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Приклад 10

5 Оцінка проникнення композиції з PCA *ex vivo* за Прикладом 2 у ізольовану рогівку ока кролика.

Місцеве застосування є бажаним шляхом введення офтальмологічних препаратів, що чинять вплив на навколоочну ділянку і/або передній відділ.

10 Рогівка є основним бар'єром для поглинання лікарських препаратів (Ghate and Edelhauser, 2008; J Glaucoma, 17:147-156), що являє собою структуру, яка складається з декількох шарів: епітелію, строму та ендотелію. Дифузія через епітелій рогівки вважається етапом, що визначає швидкість проникнення більшості лікарських препаратів у рогівку. Отже, здатність сполуки перетинати рогівку є домінуючим процесом, що здебільшого ґрунтується на балансі між гідрофільними та ліпофільними властивостями сполуки. Крім функції дифузійного бар'єру для

15 обмеження проникнення лікарського засобу, рогівка експресує певні ферменти, які метаболізують лікарські засоби, та системи активного транспорту, що можуть брати участь у метаболізмі лікарських засобів (естераза) (Shirasaki, 2008; J Pharmaceutical Sciences, 97:2462-2496).

Дослідження проникності у рогівку *ex vivo*

20 Для визначення проникності у рогівку *ex vivo* використовувалися рогівки кролика, отримані після проптозу ока, здійсненого відразу після евтаназії тварин. Кролики були новозеландськими білими кроликами (n=3) і піддавалися евтаназії шляхом внутрішньовенної ін'єкції пентоталом натрію (Farmaceutici Gellini, Апрілія, Італія). Після проптозу очей, рогівка з 2 мм склери була негайно видалена і введена у перфузійний апарат. Під час препарування особлива увага

25 приділялася запобіганню відшарування епітелію рогівки і його контакту з будь-якими твердими поверхнями.

Перфузійний апарат, який застосовувався для визначення проникності піролідонкарбонової кислоти у рогівку, повністю знаходився в органічному склі і складався з донорської камери (бік епітелію, об'єм 1,0 мл) і приймальної камери (бік ендотелію, об'єм дорівнює 5,0 мл), для

30 забезпечення умов достатнього розбавлення (Saettone et al., 1996; Int. J Pharmaceutics, 142: 103-113). Дві камери були розділені шляхом розміщення ізольованої рогівки, і пристрій являв собою термостат, що підтримували при 32 °С при контакті з нагрітою пластиною. Рогівка утримувалася на місці з фізіологічної кривизною в результаті різниці у тиску, викликаній шаром розчину на боці ендотелію, без будь-яких механічних обмежень, які могли б викликати

35 пошкодження клітинних структур. Під час дослідження проникності площа поверхні рогівки в контакті з розчином становила 1,52 см².

Донорський розчин складався з буферного розчину бікарбонату Рінгера (RBB) при pH=7,6 і осмоляльності 290-295 мОсмол/кг. Склад буферу був таким: хлорид натрію 6,200 г/л, хлорид

калію 0,358 г/л, дигідрат дигідрофосфат натрію 0,103 г/л, бікарбонат натрію 2,454 г/л, дигідрат хлориду кальцію 0,115 г/л, гексагідрат хлориду магнію 0,159 г/л, і глюкози 0,900 г/л в очищеній воді (Milli-Q) з додаванням 0,02 % мас./мас. піролідонкарбонової кислоти і 0,04 % мас./мас. гіалуронової кислоти (HA).

5 Кількість піролідонкарбонової кислоти і гіалуронової кислоти була в п'ять разів нижчою, ніж та, яка була присутня в експериментальному розчині № 2 (Розчин 2, Приклад 2), проте підтримувалося те саме відсоткове співвідношення піролідонкарбонової кислоти і гіалуронової кислоти. Буферний розчин бікарбонату Рінгера сам по собі являв собою фазу отримання.

10 Для забезпечення оксигенації, необхідної для збереження життєздатності рогики і перемішування розчинів, через кожну камеру барботували суміш O_2/CO_2 (95:5) при швидкості потоку приблизно 3-4 бульбашок на секунду. Перед початком експерименту на проникність, рогику врівноважували, підтримуючи її в контакт з буферним розчином бікарбонату Рінгера, як на боці ендотелію, так і на боці епітелію, протягом 10 хв.; потім розчин, поміщений на бік епітелію, видалляли і замінювали 1,0 мл свіжого буферного розчину бікарбонату Рінгера, що містить в собі встановлену кількість піролідонкарбонової кислоти. Кількість піролідонкарбонової кислоти, доданої до донорської фази, надавала можливість достатнього градієнту концентрації на користь поширення лікарського засобу від донорської до приймальної камери і була порівнянню з розбавленням, зазначеним в аналогічних дослідженнях в літературних даних.

20 Після початку експерименту на проникнення, через відповідні проміжки часу (15, 30, 60, 90, 120, 180 і 240 хвилин), 0,50 мл розчину було видалено з приймальної камери (бік ендотелію) і замінено на свіжий буферний розчин бікарбонату Рінгера. Наприкінці експерименту, весь матеріал, отриманий у донорській фазі був зібраний та наданий на кількісне визначення активного інгредієнта подібним чином як відносно зразків фази отримання.

25 Кількісний аналіз піролідонкарбонової кислоти виконували шляхом високоефективної рідинної хроматографії за допомогою колонки C18 зі зворотною фазою (Bondclone 10 мкм 300 × 3,9 мм), та елюент являв собою 98:2 розчин буферної суміші в ацетонітрилі. Буферний розчин складався з 4,3 мМ HCl та 0,1 мМ гексансульфонату натрію. Аналіз зразку здійснювався при $\lambda = 210$ нм, а час утримання становив 2,89 хв. в експериментальних умовах. Що стосується стандартних концентрацій піролідонкарбонової кислоти в діапазоні від 0,0996 до 10,0601 мкг/мл, лінійна кореляція (R^2) між експериментальними точками сягнула 0,9992.

РЕЗУЛЬТАТИ

На Фігурі 1 можна побачити профіль проникності піролідонкарбонової кислоти (PCA) у ізольовану рогику ока кролика.

35 Отримані результати демонструють тенденцію піролідонкарбонової кислоти проникати через ізольовану рогику кролика в умовах експерименту; насправді, невеликий відсоток піролідонкарбонової кислоти проник у приймальну камеру, де наприкінці експерименту було виявлено 0,051 % мас./мас. кількості, присутньої в донорській камері. Результати надають можливість розрахунку проникності піролідонкарбонової кислоти у рогику при $0,355 \cdot 10^{-5}$ см/с.

40 Піролідонкарбонова кислота є високогідрофільною молекулою з коефіцієнтом розподілу октанол/вода (PO/W) 0,06, що використовує парацелюральний шлях для проникнення в епітеліальний бар'єр, який є основним бар'єром для проникнення в рогику, згідно з тим, що описано в літературі стосовно флуоресцеїну натрію, який часто застосовується як модельний лікарський препарат для гідрофільних лікарських препаратів. Проте, значення PO/W відносно флуоресцеїну натрію становить 2,18, тобто менш гідрофільний, ніж піролідонкарбонова кислота, з проникністю у рогику свиней $0,05 \cdot 10^{-5}$ см/с (Pescina et al, 2015; J Pharmaceutical Sciences, 104:63-71. Ймовірно, флуоресцеїн матиме більшу афінність до епітелію порівняно з піролідонкарбоновою кислотою.

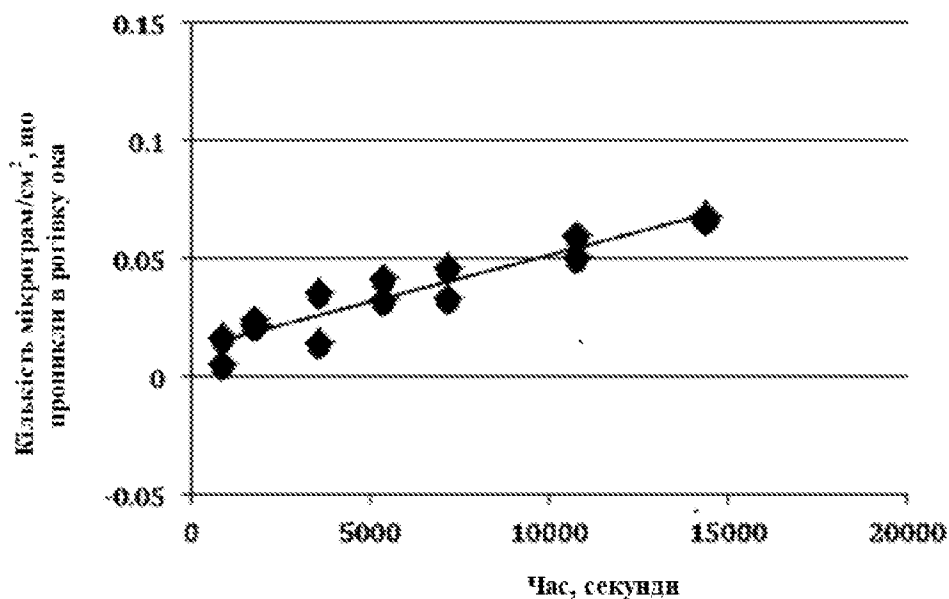
45 В літературі відомо, що проникність лікарських препаратів у рогику великої рогатої худоби і свиней зазвичай у три - дев'ять разів менша, ніж у рогику кролика; тому дивовижно, що піролідонкарбонова кислота, значно більш гідрофільна, здатна проникати у рогику кролика та має проникність, яка майже дорівнює проникності флуоресцеїну.

50 На закінчення, незважаючи на наявність ефекту епітеліального бар'єру рогики проти піролідонкарбонової кислоти, її слабку здатність трансдермального проникнення, вона демонструє афінність лікарського засобу до рогики та на її здатність лише частково впливає ефект епітеліального бар'єру рогики.

55 Крім того, незважаючи на те, що вона є слабкою, здатність піролідонкарбонової кислоти до перетину рогики означає певну афінність лікарського засобу до цієї тканини і передбачає можливе поглинання за допомогою дуже гідрофільної строми рогики, яка може діяти як депо для цієї молекули. Отже, лікарський засіб може не проходити через бар'єр рогики в кількісному відношенні, але він залишається в контакт з тканиною протягом тривалого часу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування піролідонкарбонової кислоти і/або її фармацевтично прийнятних солей для лікування захворювань очей і/або порушень зору.
2. Застосування за п. 1, де зазначені захворювання очей і/або порушення зору вибрані з сухості очей, гіперосмолярності очей, запалення очей і/або інфекції очей та блефариту.
3. Застосування за п. 2, де зазначені запалення ока і/або інфекції ока обумовлені бактеріями і/або вірусами.
4. Застосування за п. 1, де зазначена піролідонкарбонова кислота і/або її фармацевтично прийнятні солі вводять в комбінації з щонайменше одним додатковим активним інгредієнтом.
5. Застосування за п. 1, де зазначена комбінація з щонайменше одним додатковим активним інгредієнтом призначена для одночасного, окремого або послідовного застосування.
6. Застосування за п. 4, де зазначений щонайменше один додатковий активний інгредієнт, вибраний з солі металу, гіалуринової кислоти, похідного целюлози, осмопротектанта або їхніх сумішей.
7. Застосування за п. 6, де зазначеним щонайменше одним додатковим активним інгредієнтом є сульфат міді, гіалуринова кислота або їхня суміш.
8. Застосування за п. 1, де зазначену піролідонкарбонову кислоту і/або її фармацевтично прийнятні солі вводять від 1 до 3 разів на добу.
9. Застосування за будь-яким з пп. 1-8, де піролідонкарбонову кислоту і/або її фармацевтично прийнятні солі вводять за допомогою фармацевтичного складу, який має рН від 6 до 7,5, переважно від 6,6 до 7.
10. Застосування за будь-яким з пп. 1-8, де піролідонкарбонова кислота і/або її фармацевтично прийнятні солі вводять за допомогою фармацевтичного складу, який містить від 0,05 до 1 % за масою, переважно від 0,1 до 0,2 % піролідонкарбонової кислоти і/або її фармацевтично прийнятних солей або похідних.



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601