



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **113525**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 31/4174** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2014 04109</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Абад Хуан Карлос (CO)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>19.09.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>АЛЛЕРГАН, ІНК.,</b> 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.02.2017</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Тузюк Галина Олександрівна, реєстр. №394</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/536,921</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/077736 A2, 25.06.2009 US 2010/016395 A1, 21.01.2010 WO 2010/135731 A1, 25.11.2010 WO 93/25199 A1, 23.12.1993
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>20.09.2011</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заяву:	<b>26.05.2014, Бюл.№ 10</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.02.2017, Бюл.№ 3</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/ІВ2012/002335, 19.09.2012</b>		

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПРЕСБІОПІЇ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу лікування пресбіопії у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції, що містить пілокарпін та оксиметазолін.

**UA 113525 C2**



Дана заявка була подана 19 вересня 2012 року як міжнародна патентна заявка РСТ і заявляє пріоритет за попередньою заявкою США серійний номер 61/536921, поданою 20 вересня 2012 року, зміст якої включений до цього документу шляхом посилання у повному обсязі.

## 5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Нормальне (еметропічне) око володіє збалансованими між собою заломлюючою здатністю й осью довжиною. Можливість чітко бачити віддалені об'єкти здійснюється за рахунок світлових променів, що пасивно проходять через оптичну систему ока без будь-якого активного м'язового скорочення. У нормальному оці активного м'язового збільшення заломлюючої здатності ока потребує тільки фокусування на близько розташованих об'єктах. Око при гіперметропії є або коротшим, або має слабшу заломлюючу здатність, і, отже, для фокусування на віддалених об'єктах (на відстані близько 6 метрів) необхідний активний м'язовий механізм, який повинен бути ще більше посилений для фокусування на близько розташованих об'єктах. Око при міопії є або довшим, або має занадто потужну заломлюючу здатність, тому віддалені об'єкти здаються розпливчастими, але розташовані близько об'єкти знаходяться у відмінному фокусі без будь-якого активного м'язового втручання.

Активний м'язовий механізм фокусування ока людини і примата включає зміну форми й положення кришталика, що викликається скороченням цилиарного м'яза ока і додатково збільшує базисну заломлюючу здатність ока. Починаючи з дитячого віку, кришталик починає поступово втрачати свою еластичність і здатність змінювати форму й положення у відповідь на скорочення цилиарного м'яза. З оптичної точки зору очі з гіперметропією зазвичай піддаються ураженню першими за рахунок цієї втрати еластичності через необхідність підвищення заломлюючої здатності ока з гіперметропією для чіткого бачення. У віці близько 40 років втрата еластичності починає уражати нормальні очі, коли вони не в змозі комфортним способом фокусуватись на розташованих поблизу об'єктах (40 сантиметрів або менше від ока) у процесі, який називається пресбіопією.

Цилиарний м'яз в оці знаходиться під контролем парасимпатичної нервової системи через ацетилхолін і мускаринові рецептори. Симпатична нервова система відіграє другорядну (регуляторну) роль за допомогою своїх альфа- й бета-рецепторів. Мускаринові агоністи або стимулятори збільшують скорочення цилиарного м'яза й, отже, збільшують заломлюючу здатність ока. З точки хору симпатичної нервової системи стимулятори рецепторів альфа-2 і бета-2 виявляють таку ж скорочуючу дію на цилиарний м'яз частково за допомоги надання можливості парасимпатичній системі працювати безальтернативним способом. Якщо таке стимулювання є досить сильним, деяка втрата здатності кришталика змінювати форму й положення, що зазвичай виникає з віком, може бути здолана за наявності такого стимулювання.

Іншим механізмом, який необхідно взяти до уваги при лікуванні пресбіопії, є вплив на розширювальні й звужуючі м'язи райдужної оболонки, що змінюють діаметр зіниці. Сфінктер райдужної оболонки в основному знаходиться під парасимпатичним контролем через мускаринові рецептори, хоча сфінктер має незначну кількість альфа- й бета-рецепторів. Розширювальний м'яз райдужної оболонки знаходиться під симпатичним контролем, в основному через альфа-1 і альфа-2-рецептори, стимулятори альфа-1-рецепторів викликають розширення, а стимулятори альфа-2-рецепторів обмежують розширення. Глибина різкості зору ока може бути збільшена за рахунок зменшення діаметра зіниці. Це аналогічно фотокамері, у якій глибина різкості зростає залежно від закриття діафрагми. Тому застосування агоніста мускаринового рецептора (активація сфінктера райдужної оболонки) або агоніста альфа-2-рецептора (розслаблення розширювального м'яза райдужної оболонки) може звужувати зіницю, тим самим збільшуючи глибину різкості ока.

Найпоширенішим способом корекції пресбіопії є використання окулярів для читання або біфокальних окулярів. Існують також спеціальні контактні лінзи, призначені для цієї ж мети. Також розроблені декілька хірургічних способів лікування пресбіопії, у тому числі спеціальні інтраокулярні лінзи, лазерна зміна форми рогівки й розширники склери. У якості способів відстрочення настання пресбіопії були запропоновані вправи. Однак у медичних дослідженнях ефективність вправ для лікування або профілактики пресбіопії доведена не була. Були запропоновані фармакологічні способи лікування пресбіопії. Проте багато з цих способів лікування виявилися неефективними й/або мають небажані побічні ефекти.

Пілокарпін є аналогом ацетилхоліну, який діє на мускаринові рецептори парасимпатичної нервової системи як агоніст. Цей препарат є відомим лікарським засобом для лікування глаукоми, який застосовували як офтальмологічний препарат понад 100 років. Він також застосовується в пероральній формі для лікування сухості в роті/очах. Патенти США під номерами 6291466 і 6410544 описують пацієнта, у якого після місцевого застосування 0,3 %

розчину пілокарпіну спостерігалось зниження гіперметропії, що дорівнювало менше половини діоптрії. У пацієнта з міопією спостерігалось зменшення міопії після такої ж дози пілокарпіну, що виявилось несподіваним.

У заявці на патент США № 2010/0016395 А1 повідомляється про можливість збільшити дозу пілокарпіну від 1 % до 2 % шляхом додавання нестероїдного протизапального засобу диклофенаку, але в концентрації, що у п'ять разів перевищує схвалену FDA концентрацію. Congdon et al. повідомляли, що диклофенак пов'язаний із серйозними побічними ефектами, такими як стійкі епітеліальні дефекти, розплавлення рогівки й прорив рогівки. (Congdon et al., 2001, Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Ophthalmology, 27:622-631).

У публікації WO 2009/077736 розкрита комбінація пілокарпіну й дапіпразолу (або тимоксаміну), а також пілокарпіну й бримонідину (або йопідину) для лікування дефектів гостроти зору, пресбіопії, міопії, гіперметропії, низького сутінкового зору й астигматизму. Перераховані комбінації являють собою пілокарпін і дапіпразол (або тимоксамін), а також пілокарпін і бримонідин (або йопідин). Комбінація пілокарпіну й дапіпразолу викликає почервоніння й подразнення очей (WO 2009/077736), а місцеве застосування бримонідину, як відомо в цій галузі техніки, серед інших побічних ефектів викликає слабкість, запаморочення, сухість у роті, тахікардію й розлад шлунка, що обмежує його застосування навіть серед тих пацієнтів, які застосовують його для лікування такого тяжкого стану очей, як глаукома.

Хоча були виявлені понад 75 молекул для медичного лікування пресбіопії, клінічно ефективні препарати без надмірних побічних ефектів, придатні для широкого використання громадськістю, встановлені не були.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Розкриті композиції й способи лікування станів очей, включаючи пресбіопію й помірну гіперметропію до приблизно 4,00 діоптрій або більше у дуже молодих пацієнтів, неправильний астигматизм, гіперметропічну акомодаційну ізотропію і глаукому. Композиції згідно з цим винаходом містять холінергічний засіб, такий як агоніст мускаринового ацетилхолінового рецептора M<sub>3</sub> і альфа-стимулюючий агоніст, що містить імідазолінову групу, або нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), що володіє селективністю до ЦОГ-2. Приклади агоністів мускаринового ацетилхолінового рецептора M<sub>3</sub> включають пілокарпін, ацетилхолін, пілокарпідин, бетанехол, карбахол і оксотреморин. Приклади альфа-стимулюючих агоністів, що містять імідазолінову групу, включають оксиметазолін, нафазолін, тетрагідрозолін і ксилометазолін. Приклади НПЗЗ із селективністю до ЦОГ-2 включають мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, еторикоксиб, німесулід, етодолак і набуметон.

Несподівано було виявлено, що композиції згідно з цим винаходом підсилюють дію і зменшують побічні ефекти холінергічного засобу, наприклад, пілокарпіну, так що холінергічний засіб може бути ефективно використаний у комбінації з альфа-стимулюючим агоністом, що містить імідазолінову групу, або нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що володіє селективністю до ЦОГ-2, для скорочення циліарних м'язів і м'язів, що звужують зіницю, для лікування стану очей, такого як пресбіопія, помірна гіперметропія і неправильний астигматизм, гіперметропічна акомодаційна езотропія й глаукома без того, щоб пацієнт зазнавав небажаних побічних ефектів, які зазвичай пов'язані з терапією пілокарпіном. Цей винахід також може бути використаний для посилення або покращення впливів, які сповільнюють, обертають або змінюють процес старіння кришталика й оточуючих його тканин. На відміну від попередніх композицій, розкритих у відомому рівні техніки, вважають, що композиції згідно з цим винаходом можуть безпечно застосовуватися на постійній основі пацієнтами для лікування такого стану очей, як пресбіопія, помірна гіперметропія, неправильний астигматизм, гіперметропічна акомодаційна езотропія і глаукома.

#### СТИСЛИЙ ОПИС ФІГУР

На Фігурі 1 проілюстрований вплив композиції, що містить пілокарпін і оксиметазолін, на зір поблизу (еквівалент за шкалою Егера) із часом.

На Фігурі 2 проілюстрований вплив композиції, що містить пілокарпін і оксиметазолін, на зір вдалину (еквівалент за шкалою LogMAR) із часом.

На Фігурі 3 проілюстроване порівняння впливу композиції, що містить пілокарпін і оксиметазолін, і композиції, що містить тільки пілокарпін, на зір поблизу (еквівалент за шкалою Егера) із часом.

На Фігурі 4 проілюстроване порівняння впливу композиції, що містить пілокарпін і оксиметазолін, і композиції, що містить тільки пілокарпін, на зір вдалину (еквівалент за шкалою LogMAR) із часом.

На Фігурі 5 проілюстрований вплив композиції, що містить пілокарпін і мелоксикам, на зір поблизу (еквівалент Егера) із часом.

На Фігурі 6 проілюстрований вплив композиції, що містить пілокарпін і мелоксикам, на зір вдалину (еквівалент за шкалою LogMAR) із часом.

## 5 ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

### Визначення

Форми однини, що відносяться до об'єкта, використовувані в цьому описі, відносяться до одного або більше об'єктів. Наприклад сполука, згадана в однині, відноситься до однієї або більше сполук або, щонайменше, до однієї сполуки. Таким чином, терміни в однині, терміни "один або більше" і "щонайменше, один" можуть застосовуватися в цьому документі взаємозамінно.

Використовуваний у цьому описі термін "композиція" відноситься до матеріалу, що підходить для введення в око суб'єкта. Композиції можуть за необхідності включати полімерну систему доставки лікарського засобу. Композиції можуть містити рідкий носій. Термін також може бути використаний для позначення матеріалів, таких як розчини, суспензії, емульсії тощо.

Термін "терапевтично ефективна кількість" у тому значенні, у якому він використовується в цьому документі, відноситься до рівня або кількості засобу, необхідного для лікування стану очей, що не викликає істотних негативних або несприятливих побічних ефектів в очах або в ділянці очей.

Використовуваний у цьому документі термін "стан ока" позначає захворювання, недугу або стан, який уражає або зачіпає око або одну із частин або ділянок ока, включаючи очне яблуко й тканини і рідини, які складають очне яблуко, періокулярні м'язи (наприклад, косі й прямі м'язи) і частину зорового нерва, яка знаходиться в межах або поблизу очного яблука. Приклади стану очей включають пресбіопію й помірну гіперметропію, неправильний астигматизм, гіперметропічну акомодативну ізотропію і глаукому.

Наступні терміни є загальноприйнятими офтальмологічними термінами, що зазвичай використовуються фахівцями у цій галузі техніки. "OD" є скороченням від oculus dexter і означає праве око. "OS" є скороченням від oculus sinister і означає ліве око. "UDVA" означає некориговану гостроту зору вдалину. "UNVA" означає некориговану гостроту зору поблизу. "Sph" - це сфера або кількість збільшення/зменшення, яка необхідна оку, щоб бачити належним чином. Негативне значення сфери вказує на міопію, а позитивне значення сфери вказує на гіперметропію. "Cyl" означає циліндр, який є одиницею виміру астигматизму. "Pre" вказує на стан ока до лікування, 1 год. вказує на стан ока через 1 годину після лікування, 4 год. вказує на стан ока через 4 години після лікування і 6 год. вказує на стан ока через 6 годин після лікування. "Sph Eq" означає сферичний еквівалент.

У цьому документі використовуються й описані виміри за шкалою Егера, тобто шкалою для оцінки зору поблизу. Деякі приклади використовуваних у цьому документі показників за шкалою Егера включають наступні: J1+ означає відмінний "нормальний" зір поблизу (еквівалент дробу Снеллена 20/20), що є можливістю читання нижнього рядка (букви з розміром шрифту 3) на оптометричній таблиці для оцінки зору поблизу; J1 означає гарний зір поблизу (еквівалент дробу Снеллена 20/25), що є можливістю читання сусіднього з нижнім рядка (букви з розміром шрифту 4) на оптометричній таблиці для оцінки зору поблизу; J2 і J3 означають задовільний і функціональний зір поблизу, відповідно (еквівалент дробу Снеллена 20/30 і 20/40, відповідно), що є можливістю читання рядка 3 і 4, відповідно, знизу оптометричної таблиці для оцінки зору поблизу, при цьому J3 означає "зір для читання" букв із розміром шрифту 6.

Шкала "LogMAR" широко використовується для оцінки гостроти зору, вираженої у вигляді (десятьового) логарифма мінімального кута роздільної здатності. Шкала LogMAR перетворює геометричну прогресію традиційної таблиці в лінійну шкалу.

### СПОСОБИ РЕАЛІЗАЦІЇ ВИНАХОДУ

Альфа-стимулюючі засоби, що містять імідазолінову групу, такі як оксиметазолін, нафазолін і тетрагідрозолін, широко застосовувалися в Сполучених Штатах Америки з 1970-х років як доступні безрецептурні лікарські засоби з дуже рідко зареєстрованими побічними ефектами для самолікування почервоніння/подразнення очей. Ксилметазолін, інше похідне імідазоліну, застосовували як назальний засіб проти набряку. Незважаючи на широке застосування цих засобів необмеженим колом осіб, ці засоби раніше не застосовували для лікування такого стану очей, як пресбіопія, через відсутність істотного клінічного ефекту при застосуванні окремо.

Холінергічний засіб пілокарпін застосовували як окремий лікарський засіб для лікування пресбіопії й помірної гіперметропії, але він не був дуже ефективним, оскільки місцеві концентрації нижче 0,5 % впливають на акомодативну систему ока, а концентрації вище 0,5 % не допускаються через побічні ефекти, такі як почервоніння очей, очний біль, мігрень і головний

біль. Крім того, при застосуванні досить ефективних концентрацій пілокарпіну для покращення можливості пацієнта із пресбіопією читати, в оці розвивається така міопія, що з'являється значне зниження зору ока вдалину (Gilmartin et al., 1995, *Ophthalmic and Physiological Optics*, Pergamon Press, Oxford, GB, 15(5):475-479).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) інгібують фермент циклооксигеназу, який виробляє простагландини. Цей фермент має дві форми: циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1), яка, як передбачається, має функції "постійної присутності" і "організації й керування", і циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), рівень якої підвищується у випадках запалення й раку. Вважають, що засоби, які селективно інгібують ЦОГ-2, на відміну від таких, що інгібують ЦОГ-1 і ЦОГ-2, блокують запалення, не впливаючи на нормальні гомеостатичні механізми організму. (Fitzgerald GA and Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *NEJM* 2001; 345:433-442). У той час, коли для захисту слизової оболонки шлунково-кишкового тракту це дійсно вірно, були зареєстровані такі побічні ефекти, як тромботичні ускладнення або ушкодження нирок, наприклад, у випадку перорального прийому рофекоксибу. Інгібування продуктів ЦОГ-2 на рівні рогівки зменшує рівень колагеназ, які збільшують такий відомий побічний ефект НПЗЗ із боку очей, як розплавлення рогівки (Ottino P and Bazan HE. Corneal stimulation of MMP-1, -9 and upa by platelet-activating factor is mediated by cyclooxygenase-2 metabolites. *Curr Eye Res.* 2001 Aug;23(2):77-85).

Несподівано було виявлено, що композиції згідно з цим винаходом підсилюють дію і зменшують побічні ефекти холінергічного засобу, наприклад, пілокарпіну таким чином, що холінергічний засіб може бути ефективно використаний у комбінації з альфа-стимулюючим агоністом, що містить імідазолінову групу або НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2, для скорочення цилиарних і зіничних м'язів для лікування такого стану очей, як пресбіопія, помірна гіперметропія і неправильний астигматизм, гіперметропічна акомодаційна езотропія або глаукома, без того, щоб пацієнт зазнавав небажаних побічних ефектів, які зазвичай пов'язані з терапією пілокарпіном. Крім того, альфа-стимулюючі засоби, що містять імідазолінову групу, у яких, як було встановлено раніше, відсутній значущий клінічний вплив на лікування стану очей, володіють синергічним ефектом у комбінації з холінергічним засобом, наприклад, пілокарпіном. Не бажаючи бути зв'язаними будь-якою конкретною теорією, вважають, що синергічний ефект обумовлений пост-рецепторним взаємним впливом між мускариновими й адренергічними рецепторами, можливо через G-білки, у результаті чого спостерігається нова взаємодія сполук імідазолу й мускаринових агоністів. На відміну від попередніх композицій, розкритих у відомому рівні техніки, композиції згідно з цим винаходом можуть безпечно застосовуватися пацієнтами на постійній основі для лікування стану очей, такого як пресбіопія, помірна гіперметропія й неправильний астигматизм, гіперметропічна акомодаційна езотропія або глаукома. Цей винахід також може бути використаний для посилення або покращення впливів, які сповільнюють, обертають або змінюють процес старіння кришталика й оточуючих його тканин.

Композиції згідно з цим винаходом включають холінергічний засіб у комбінації з альфа-стимулюючим агоністом, що містить імідазолінову групу, або НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2. Холінергічний засіб може бути агоністом мускаринового ацетилхолінового рецептора  $M_3$ , який діє на цилиарний м'яз ока й викликає його скорочення. Пілокарпін і карбахол є прикладами придатного агоніста мускаринового ацетилхолінового рецептора  $M_3$ . Додаткові приклади включають ацетилхолін, бетанехол, оксотреморин, пілокарпідин тощо. В одному з варіантів реалізації холінергічний засіб являє собою пілокарпін.

Приклади альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу, придатного для використання в композиціях згідно з цим винаходом, включають оксиметазолін, нафазолін, тетрагідрозолін, трамазолін, ксилометазолін тощо. В одному з варіантів реалізації альфа-стимулюючий агоніст включає один або більше з оксиметазоліну, нафазоліну, тетрагідрозоліну, трамазоліну й ксилометазоліну. В одному з варіантів реалізації альфа-стимулюючий агоніст включає оксиметазолін. В іншому варіанті реалізації альфа-стимулюючий агоніст включає нафазолін. У ще іншому варіанті реалізації альфа-стимулюючий агоніст включає тетрагідрозолін.

Приклади НПЗЗ, що володіють селективністю до ЦОГ-2, включають мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, еторикоксиб, німесулід, етодолак і набуметон тощо. В одному з варіантів реалізації НПЗЗ включає один або більше з мелоксикаму, целекоксибу, рофекоксибу, валдекоксибу, парекоксибу, еторикоксибу, німесуліду, етодолаку й набуметону. В іншому варіанті реалізації НПЗЗ включає мелоксикам.

Холінергічний засіб у комбінації з альфа-стимулюючим агоністом, що містить імідазолінову групу, або НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2, підсилює ефекти холінергічного засобу й альфа-стимулюючого агоніста або НПЗЗ, скорочуючи цилиарний м'яз і звужуючи діаметр зіниці,

забезпечує ефективне лікування такого стану очей, як пресбіопія, помірна гіперметропія і неправильний астигматизм, гіперметропічна акомодаційна езоетропія або глаукома. Описані в цьому документі комбінації також зменшують побічні ефекти холінергічного засобу без додавання значних побічних ефектів від альфа-стимулюючого агоніста або НПЗЗ, що спрощує

пацієнтам перенесення постійного застосування композицій згідно з винаходом. При введенні холінергічного засобу в комбінації з альфа-стимулюючим агоністом або НПЗЗ, засоби діють одночасно й точно на очні рецептори, модулюючи ефекти один одного. При застосуванні засобів роздільно або послідовно відбувається насичення рецепторів одним із засобів, перш ніж застосовують інший засіб, що призводить до нестійких клінічних відповідей. Це може додатково збільшуватися за рахунок ефекту вимивання при нанесенні у склепіння кон'юнктиви однієї краплі другого засобу після першого засобу, що призводить до невідомої концентрації активних сполук, які доставляються в око.

Композиції згідно з даним винаходом підходять для застосування в офтальмології. Композиції зазвичай містять від приблизно 0,01 % до приблизно 4 % мас./мас. холінергічного засобу й або від приблизно 0,01 % до приблизно 0,5 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу, або від приблизно 0,01 % до приблизно 2 % мас./мас. НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2, або обидва засоби. Композиції можуть містити будь-які концентрації альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу, і/або НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2, описаних у цьому документі, у комбінації з будь-якими концентраціями описаного в цьому документі холінергічного засобу.

Згідно з одним варіантом реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 4 % мас./мас. холінергічного засобу, такого як пілокарпін або карбахол. В іншому варіанті реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 3,5 % мас./мас. холінергічного засобу. У ще іншому варіанті реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 3 % мас./мас. холінергічного засобу. У ще іншому варіанті реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 2,5 % мас./мас. холінергічного засобу. У ще іншому варіанті реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 2 % мас./мас. холінергічного засобу. У ще іншому варіанті реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,1 % до приблизно 2,0 % мас./мас. холінергічного засобу.

Згідно з одним варіантом реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 0,5 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу, такого як оксиметазолін. В іншому варіанті реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 0,25 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу. Згідно з переважним варіантом реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 0,1 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу. Згідно з іншим переважним варіантом реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 0,05 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу. Згідно з іншим переважним варіантом реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,025 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу.

Згідно з одним варіантом реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 2 % мас./мас. НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2, такого як мелоксикам. В іншому варіанті реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 1 % мас./мас. НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2. В іншому варіанті реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 0,5 % мас./мас. НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2. Згідно із переважним варіантом реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 0,2 % мас./мас. НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2. Згідно з іншим переважним варіантом реалізації офтальмологічні препарати композиції містять від приблизно 0,01 % до приблизно 0,1 % мас./мас. НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2.

В одному аспекті офтальмологічні препарати композицій згідно з цим винаходом можуть містити від приблизно 0,01 % до приблизно 4 %, від приблизно 0,01 % до приблизно 3,5 %, від приблизно 0,01 % до приблизно 3,0 % або від приблизно 0,01 % до приблизно 2,5 % мас./мас. холінергічного засобу й від приблизно 0,01 % до приблизно 0,2 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу. В одному з варіантів реалізації композиція містить від приблизно 0,01 % до приблизно 2 % мас./мас. холінергічного засобу й від приблизно 0,01 % до приблизно 0,2 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста, що містить

імідазолінову групу. В одному з варіантів реалізації композиція містить від приблизно 0,5 % до приблизно 1,5 % мас./мас. холінергічного засобу й від приблизно 0,02 % до приблизно 0,1 % альфа-стимулюючого агоніста. В іншому варіанті реалізації композиція містить від приблизно 0,9 % до приблизно 1,1 % мас./мас. холінергічного засобу й від приблизно 0,0125 % до приблизно 0,5 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста. Холінергічний засіб може являти собою агоніст мускаринового ацетилхолінового рецептора  $M_3$ , який діє на циліарний м'яз ока й викликає його скорочення. Пілокарпін і карбахол є прикладами придатного агоніста мускаринового ацетилхолінового рецептора  $M_3$ . Додаткові приклади включають ацетилхолін, бетанехол, оксотреморин, пілокарпідин тощо. Приклади альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу, включають оксиметазолін, нафазолін, тетрагідрозолін, трамазолін, ксилометазолін тощо.

У варіантах реалізації композиція містить пілокарпін і оксиметазолін. Доза пілокарпіну в цих композиціях може варіюватися в діапазоні від приблизно 0,01 % до приблизно 2 % мас./мас., а доза оксиметазоліну може варіюватися в діапазоні від приблизно 0,01 % до приблизно 0,1 % мас./мас. В одному з варіантів реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації від приблизно 0,5 % до приблизно 0,9 % мас./мас. і оксиметазолін у концентрації від приблизно 0,01 % до приблизно 0,024 % мас./мас. В іншому варіанті реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації від приблизно 1,1 % до приблизно 2 % мас./мас. і оксиметазолін у концентрації від приблизно 0,026 % до приблизно 0,1 % мас./мас. У ще іншому варіанті реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації, що дорівнює приблизно 1 % мас./мас. і оксиметазоліну концентрації, що дорівнює приблизно 0,0125 % мас./мас.

У варіантах реалізації композиція містить пілокарпін і нафазолін. Доза пілокарпіну в цих композиціях може варіюватися в діапазоні від приблизно 0,01 % до приблизно 2 % мас./мас., а доза нафазоліну може варіюватися в діапазоні від приблизно 0,01 % до приблизно 0,2 % мас./мас. В одному з варіантів реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації від приблизно 0,01 % до приблизно 0,9 % мас./мас. і нафазолін у концентрації від приблизно 0,01 % до приблизно 0,09 % мас./мас. В іншому варіанті реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації від приблизно 1,1 % до приблизно 2 % мас./мас. і нафазолін у концентрації від приблизно 0,11 % до приблизно 0,2 % мас./мас. У ще іншому варіанті реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації, що дорівнює приблизно 1 % мас./мас., і нафазоліну концентрації, що дорівнює приблизно 0,1 % мас./мас.

У варіантах реалізації композиція містить пілокарпін і тетрагідрозолін. Доза пілокарпіну в цих композиціях варіюється в діапазоні від приблизно 0,01 % до приблизно 2 % мас./мас., а доза тетрагідрозоліну варіюється в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 0,1 % мас./мас. В одному з варіантів реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації від приблизно 0,01 % до приблизно 0,9 % мас./мас. і тетрагідрозолін у концентрації від приблизно 0,01 % до приблизно 0,04 % мас./мас. В іншому варіанті реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації від приблизно 1,1 % до приблизно 2 % мас./мас. і тетрагідрозолін у концентрації від приблизно 0,06 % до приблизно 0,1 % мас./мас. У ще іншому варіанті реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації, що дорівнює приблизно 1 % мас./мас., і тетрагідрозоліну концентрації, що дорівнює приблизно 0,05 % мас./мас.

Інші придатні альфа-стимулюючі агоністи, що містять імідазолінову групу, такі як трамазолін і ксилометазолін, можуть бути введені в рецептуру лікарського засобу в комбінації з пілокарпіном у дозах і в діапазонах концентрацій, розкритих у цьому документі для оксиметазоліну, нафазоліну або тетрагідрозоліну. В одному з варіантів реалізації трамазолін є присутнім у концентрації від приблизно 0,03 % мас./мас. до приблизно 0,12 % мас./мас. В іншому варіанті реалізації пілокарпін, у розкритих в цьому описі концентраціях, комбінують із трамазоліном у концентрації, що дорівнює приблизно 0,06 % мас./мас. В одному з варіантів реалізації ксилометазолін є присутнім у концентрації від приблизно 0,01 % мас./мас. до приблизно 0,10 % мас./мас. В іншому варіанті реалізації пілокарпін, у розкритих в цьому описі концентраціях, комбінують із ксилометазоліном у концентрації, що дорівнює приблизно 0,025 % мас./мас. Інші придатні холінергічні засоби, такі як ацетилхолін, бетанехол, карбахол, оксотреморин і пілокарпідин можуть бути введені в рецептуру лікарського засобу в комбінації з оксиметазоліном, нафазоліном, тетрагідрозоліном, трамазоліном або ксилометазоліном у дозах і в діапазонах концентрацій, розкритих у даному документі для пілокарпіну.

В іншому аспекті офтальмологічні препарати композицій згідно з цим винаходом можуть містити від близько 0,01 % до близько 4 %, від близько 0,01 % до близько 3,5 %, від близько 0,01 % до близько 3,0 % або від близько 0,01 % до близько 2,5 % мас./мас. холінергічного засобу й від близько 0,001 % до близько 2 % мас./мас. НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2. В одному з варіантів реалізації композиція містить від близько 0,01 % до близько 2 %



мас./мас. холінергічного засобу й від близько 0,001 % до близько 2 % мас./мас. НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2. В одному з варіантів реалізації композиція містить від близько 0,5 % до близько 1,5 % мас./мас. холінергічного засобу й від близько 0,1 % до близько 1 % НПЗЗ. В іншому варіанті реалізації композиція містить від близько 0,9 % до близько 1,1 % мас./мас. холінергічного засобу й від близько 0,01 % до близько 0,1 % мас./мас. НПЗЗ. Холінергічний засіб може являти собою агоніст мускаринового ацетилхолінового рецептора  $M_3$ , який діє на циліарний м'яз ока і викликає його скорочення. Пілокарпін і карбахол є прикладами придатного агоніста мускаринового ацетилхолінового рецептора  $M_3$ . Додаткові приклади включають ацетилхолін, бетанехол, оксотреморин, пілокарпідин тощо. Приклади НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2, включають мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, еторикоксиб, німесулід, етодолак, набуметон тощо.

У варіантах реалізації композиція містить пілокарпін і мелоксикам. Доза пілокарпіну в цих композиціях варіюється в діапазоні від близько 0,01 % до близько 2 % мас./мас., а дози мелоксикаму варіюються в діапазоні від близько 0,001 % до близько 2 % мас./мас. В одному з варіантів реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації від близько 0,01 % до близько 0,9 % мас./мас. і мелоксикам у концентрації від близько 0,01 % до близько 1 % мас./мас. В іншому варіанті реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації від близько 1,1 % до близько 2 % мас./мас. і мелоксикам у концентрації від близько 0,1 % до близько 0,5 % мас./мас. У ще іншому варіанті реалізації композиція містить пілокарпін у концентрації, що дорівнює близько 1 % мас./мас., і мелоксикам у концентрації, що дорівнює близько 0,03 % мас./мас.

Інші придатні НПЗЗ, що володіють селективністю до ЦОГ-2, такі як целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, еторикоксиб, німесулід, етодолак або набуметон можуть бути введені в рецептуру лікарського засобу в комбінації з пілокарпіном у дозах і в діапазонах концентрацій, розкритих у цьому документі для мелоксикаму. Інші придатні холінергічні засоби, такі як ацетилхолін, бетанехол, карбахол, оксотреморин і пілокарпідин можуть бути введені в рецептуру лікарського засобу в комбінації з мелоксикамом, целекоксибом, рофекоксибом, валдекоксибом, парекоксибом, еторикоксибом, німесулідом, етодолаком або набуметоном у дозах і в діапазонах концентрацій, розкритих у цьому документі для пілокарпіну. В одному з варіантів реалізації агоніст  $M_3$  карбахол є присутнім у концентрації від приблизно 0,1 % мас./мас. до приблизно 4 % мас./мас. або від приблизно 0,1 % мас./мас. до приблизно 3 % мас./мас. у комбінації з альфа-стимулюючим агоністом, що містить імідазолінову групу, або нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що володіє селективністю до ЦОГ-2, при цьому альфа-стимулятор або НПЗЗ використовується в концентрації, описаній в одному з вищенаведених варіантів реалізації. В іншому варіанті реалізації агоніст  $M_3$  карбахол є присутнім у концентрації, що дорівнює приблизно 2,5 % мас./мас. у комбінації з альфа-стимулюючим агоністом, що містить імідазолінову групу, або нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що володіє селективністю до ЦОГ-2, при цьому альфа-стимулятор або НПЗЗ використовується в концентрації, описаній в одному з вищенаведених варіантів реалізації.

Композиції згідно з цим винаходом можуть бути виготовлені для пацієнта індивідуально на основі потреби пацієнта в корекції зору і його чутливості до композиції. Наприклад, пацієнтам з помірними формами гіперметропії або пресбіопії, які потребують незначної корекції, може бути рекомендована композиція з нижчою концентрацією холінергічного засобу. З іншого боку, пацієнтам з більш тяжкою гіперметропією або пресбіопією може бути надана композиція з вищою концентрацією холінергічного засобу. Як правило, молодші пацієнти (наприклад, пацієнти у віці молодше сорока років) можуть мати гіперметропію або ранні симптоми пресбіопії й потребувати лише незначної корекції, тоді як пацієнти старшого віку (наприклад, пацієнти віком від п'ятдесяти років і старші) можуть зазнавати більш виражених симптомів пресбіопії або комбінації гіперметропії й пресбіопії, і тому можуть потребувати більшої корекції. Деякі пацієнти можуть потребувати нижчої концентрації холінергічного засобу завдяки сильнішій реакції на лікування. Наприклад, дуже молоді пацієнти (наприклад, діти) можуть реагувати сильніше, ніж пацієнти старшого віку, а, отже, можуть одержати користь від нижчої концентрації холінергічного засобу.

Відповідно до типових варіантів реалізації, композиція для лікування пацієнтів з дуже помірними станами або тих, хто реагує на лікування сильно, містить від приблизно 0,1 % до приблизно 0,5 % мас./мас. холінергічного засобу, такого як пілокарпін, або від близько 0,2 % до близько 0,4 % мас./мас. холінергічного засобу, або близько 0,3 % мас./мас. холінергічного засобу. Композиція для лікування пацієнтів з помірними станами або тих, чий зір може бути альтернативно скоректований за допомогою окулярів з лінзами від приблизно +0,5D до близько +1,0D або близько +0,75D, може містити від близько 0,3 % до близько 1,0 % мас./мас. холінергічного засобу, такого як пілокарпін або від близько 0,4 % до близько 0,8 % мас./мас.

холінергічного засобу, або від близько 0,5 % до близько 0,7 % мас./мас. холінергічного засобу, або близько 0,6 % мас./мас. холінергічного засобу. Композиція для лікування пацієнтів, чий зір може бути альтернативно скоректований за допомогою окулярів з лінзами від близько +1,0D до близько +1,5D або лінзами від близько +1,2D до +1,3D може містити від приблизно 0,8 % до приблизно 1,6 % мас./мас. холінергічного засобу, такого як пілокарпін, або від приблизно 1,0 % до близько 1,4 % мас./мас. холінергічного засобу, або від близько 1,1 % до близько 1,3 % мас./мас. холінергічного засобу, або близько 1,2 % мас./мас. холінергічного засобу. Композиція для лікування пацієнтів, чий зір може бути альтернативно скорегований за допомогою окулярів з лінзами від приблизно +1,5D до близько +2,0D або лінзами близько +1,75D, може містити від близько 1,4 % до близько 2,2 % мас./мас. холінергічного засобу, такого як пілокарпін, або від близько 1,6 % до близько 2,0 % мас./мас. холінергічного засобу, або від близько 1,7 % до близько 1,9 % мас./мас. холінергічного засобу, або близько 1,8 % мас./мас. холінергічного засобу.

Дуже молоді пацієнти (наприклад, діти) можуть одержувати особливі переваги від використання композицій, описаних у цьому документі. Дуже молоді пацієнти можуть реагувати на композицію сильніше й, таким чином, їм може знадобитися нижча концентрація холінергічного засобу. Композиції згідно з цим винаходом також можуть бути використані у дуже молодих пацієнтів для лікування тяжчих станів, ніж у літніх пацієнтів; наприклад, композиція може бути використана для лікування гіперметропії середнього ступеня (до +4,0D) у дітей.

Композиції згідно з цим винаходом також можуть бути виготовлені для пацієнта індивідуально на основі чутливості пацієнта до подразнення або до побічних ефектів. Наприклад, пацієнту з вищим рівнем чутливості може бути надана композиція, що містить вищу концентрацію засобів, які зменшують почервоніння й подразнення, таких як альфа-стимулюючий агоніст, що містить імідазолінову групу або НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2. Згідно з одним варіантом реалізації композиція для лікування пацієнтів з більшим рівнем чутливості може містити від приблизно 0,05 % до приблизно 0,2 % мас./мас. альфа-стимулюючого агоніста, що містить імідазолінову групу або НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2, або комбінацію обох.

Композиції згідно з цим винаходом можуть додатково містити циклодекстрин або його похідне. Циклодекстрини є циклічними олігосахаридами, що мають менш гідрофільні внутрішні порожнини і гідрофільні зовнішні поверхні, здатні утворювати нековалентні комплексні сполуки з великою кількістю молекул. Доступні як природні ( $\alpha$ -,  $\beta$ -і  $\gamma$ -), так і синтетичні (наприклад, хімічно модифіковані гідроксиетил- $\beta$ - або сульфобутилєтер- $\beta$ -) циклодекстрини. Циклодекстрини і їх похідні можуть бути використані для покращення проникнення в окохолінергічного засобу, альфа-стимулюючого агоніста й/або НПЗЗ, що володіє селективністю до ЦОГ-2, і для зниження дискомфорту пацієнта й зменшення подразнення після закапування в око композиції згідно з цим винаходом. Приклади придатних циклодекстринів включають гідрофільні циклодекстрини, такі як гідроксиєтер- $\beta$ -циклодекстрин і сульфобутилєтер- $\beta$ -циклодекстрин. Циклодекстрини також можуть бути включені до композицій згідно з даним винаходом для покращення розчинності, біодоступності й строку придатності активних інгредієнтів композиції. Відповідно до типового варіанта реалізації композиція містить від приблизно 0,1 % до приблизно 4,0 % пілокарпіну, від приблизно 0,01 % до приблизно 0,1 % оксиметазоліну, або від приблизно 0,01 % до приблизно 0,2 % мелоксикаму й від близько 0,1 % до близько 2,0 %  $\beta$ -циклодекстрину. Відповідно до іншого типового варіанта реалізації композиція містить від близько 0,75 % до близько 4 % карбахолу, від близько 0,01 % до близько 0,1 % оксиметазоліну або від близько 0,01 % до близько 0,2 % мелоксикаму й від близько 0,1 % до близько 2,0 %  $\beta$ -циклодекстрину.

Композиції, описані в даному документі, включають, без обмеження, композиції, що містять рідини, такі як сполуки й полімерні системи доставки лікарських засобів. Зрозуміло, що композиції можуть включати розчини, суспензії, емульсії тощо, як, наприклад, інші композиції, що містять рідини, використовувані в офтальмологічних видах терапії. Композиції згідно з цим винаходом можуть бути включені до полімерних систем доставки лікарських засобів, що включають полімерний компонент, і, зрозуміло, можуть включати біорозкладні полімери, біорозкладні імпланти, біонерозкладні імпланти, біорозкладні мікрочастки, такі як біорозкладні мікросфери, нано частки тощо. Біорозкладні полімери розкладають *in vivo*, при цьому розкладання або руйнування полімеру або полімерів із часом відбувається одночасно або після вивільнення композиції згідно з цим винаходом, включеної або завантаженої в полімери. Речовини композиції з різними періодами напіврозпаду можуть бути включені до різних типів (розмір, форма, склад або кількість) нано часток, що призводить у результаті до відповідних швидкостей вивільнення й концентрацій кожного компонента в оброблюваній тканині. Біорозкладний полімер може бути гомополімером, співполімером або полімером, що

містить більше двох різних полімерних блоків. Системи доставки лікарських засобів, описані тут, можуть містити в собі елементи у формі таблеток, пластин, стрижнів, аркушів, ниток, волокон тощо. Полімерні системи доставки лікарських засобів можуть бути твердими, напівтвердими або в'язкопружними.

У деяких варіантах реалізації носіїв, використовуваний у цьому винаході, може бути твердим носієм, що містить гранули полімеру або смолу, наприклад, смолу Ванга. Носії можуть бути твердими речовинами, що мають ступінь твердості, такі як силікон, пластик тощо. Носії також може являти собою гнучкі матеріали, такі як пластик або інші синтетичні матеріали (наприклад, нейлон), матеріали, одержані із природних полімерів (наприклад, з целюлози або шовку) або їх похідні (наприклад, нітроцелюлоза) тощо. У деяких варіантах реалізації носіїв являє собою пористий матеріал, який може бути твердим або гнучким, з переплетеними волокнами, включаючи ткані матеріали, тощо. У деяких варіантах реалізації твердий носій являє собою кульку або гранулу, яка може бути пористою. У деяких варіантах реалізації носіїв або носіїв можуть бути оптимізовані для повільного або спланованого за часом вивільнення активних засобів. Сполуки, що включають полімерний гранульований носій або інший такий носій або носії, як описано вище, можуть бути введені шляхом субкон'юнктивальної ін'єкції, шляхом ін'єкції безпосередньо в око або тканини, що оточують око, можуть бути нанесені місцево на око або навколишні тканини, або можуть бути застосовані у формі тампона, розташованого в отворі носослизного каналу.

У варіантах реалізації композиції згідно з цим винаходом сформульовані для доставки в око або тканини, або рідини, що оточують око. Композиції можуть бути у формі суспензії, очних крапель, мазі, гелю, спрею, порошку, препарату з уповільненим вивільненням для введення або субкон'юнктивально або в будь-яку іншу локалізацію ока, або інших форм, що підходять для введення композиції згідно з цим винаходом в око або в рідини й/або тканини, що оточують око. Використання буферів, стабілізаторів, відновлювачів, антиоксидантів і хелатуючих засобів при одержанні фармацевтичних композицій, добре відомі в цій галузі техніки. Див. публікації Wang et al., "Review of Excipients and pHs for Parenteral Products Used in the United States." J. Parent. Drug Assn., 34(6):452-462 (1980); Wang et al., "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers," J. Parent. Sci. and Tech., 42:S4-S26 (Supplement 1988); Lachman, et al., "Antioxidants and Chelating Agents as Stabilizers in Liquid Dosage Forms-Part 1," Drug and Cosmetic Industry, 102(1): 36-38, 40 і 146-148 (1968); Akers, M.J., "Antioxidants in Pharmaceutical Products," J. Parent. Sci. and Tech., 36(5):222-228 (1988); і Methods in Enzymology, Vol. XXV, Colowick and Kaplan eds., "Reduction of Disulfide Bonds in Proteins with Dithiothreitol," by Konigsberg, pages 185-188.

Придатні носії включають фармацевтично прийнятні носії, наповнювачі або стабілізатори, які є нетоксичними для клітини або ссавця, яких піддають їхньому впливу у використовуваних дозах і концентраціях. Часто фізіологічно прийнятний носій являє собою стерильну воду або водний розчин з буферизованим рН. Засоби, що регулюють рівень рН, включають борну, фосфорну, оцтову, вугільну, лимонну, сорбінову кислоти тощо. Засоби, що регулюють рівень рН, включають кислоти, такі як соляна кислота, або основи, такі як гідроксиди натрію або калію, бікарбонат натрію тощо. Фізіологічно або офтальмологічно прийнятні носії включають буфери, такі як фосфат, цитрат і інші органічні кислоти; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту; низькомолекулярний (менш ніж приблизно 10 залишків) поліпептид; білки, такі як сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди й інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу або декстрини; хелатуючі засоби, такі як ЕДТА; цукрові спирти, такі як маніт або сорбіт; солетворні протиіони, такі як натрій; і/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEEN™ поліетиленгліколь (ПЕГ) і PLURONICS™.

Композиції згідно з даним винаходом можуть містити один або декілька консервантів, таких як фенол, крезол, параамінобензойна кислота, BDSA, сорбітрат, хлоргексидин, хлорид бензалконію, сорбінова й борна кислоти, Purite® (сполука оксихлориду), Polyquad® (четвертинний амоній), полігексаметиленбігуанід, перборат натрію тощо. Композиції, призначені для тривалого застосування при хронічних захворюваннях, можуть бути складені й упаковані так, щоб звести до мінімуму використання консервантів, які можуть викликати подразнення очей. Наприклад, композиція може бути упакована в контейнер для однократної дози або в контейнери з використанням альтернативних засобів для мінімізації мікробного забруднення, таких як мембрани, клапанні механізми або срібло.

Композиції можуть містити стабілізатори й засоби, що надають в'язкість, такі як один або декілька з наступних: мікрокристалічна целюлоза, стеарат магнію, маніт, сахароза, ЕДТА, гідросульфат натрію, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза,

гіалуринова кислота, альгінат, хондроїтинсульфат, декстран, мальтодекстрин, сульфат декстрану, полівінілпіролідон, полівініловий спирт тощо. Композиція може містити емульгатор, такий як полісорбат 20, полісорбат 80, плуронік, триолеїн, соєву олію, лецитини, сквален і сквалани, сорбітантриолеат тощо. Композиція може містити антимікробний засіб, такий як

5 фенілетиловий спирт, фенол, крезол, хлорид бензалконію, феноксиетанол, хлоргексидин, тимерозол тощо. Придатні загусники включають природні полісахариди, такі як манани, арабіани, альгінат, гіалуринова кислота, глюкоза тощо, а також синтетичні полісахариди, такі як ПЕГ гідрогелі з низькою молекулярною масою й вищезгадані суспендуючі засоби. Композиція може включати також осмотичні засоби, такі як хлорид натрію, хлорид калію, сульфат магнію,

10 хлорид кальцію, гідрофосфат натрію тощо, а також зволожувачі, такі як пропіленгліколь, гліцерин, сорбіт, маніт тощо.

Композиції згідно з даним винаходом можуть застосовуватися для лікування стану очей. Переважні стани очей включають пресбіопію, помірну гіперметропію, неправильний астигматизм (збільшення оптичної аберації високого порядку в передній частині ока),

15 гіперметропічну акомодативну ізотропію і глаукому (відкритокутову; гостру, підгостру й хронічну закритокутову; із пласкою райдужкою тощо). Цей винахід також може бути використаний для посилення або покращення впливів, які сповільнюють, обертають або змінюють процес старіння кристалика й оточуючих його тканин. Композиції згідно з цим винаходом зазвичай вводять в "ділянку ока" або "зону ока" суб'єкта, що проходить лікування. Суб'єкт зазвичай є людиною, але

20 може включати інших ссавців, таких як собаки, кішки, коні тощо. Терміни "ділянка ока" або "зона ока" відносяться, як правило, до будь-якої ділянки очного яблука, включаючи передній і задній сегмент ока, і який, як правило, включає, не обмежуючись цим, будь-які функціональні (наприклад, для зору) або структурні тканини, що знаходяться в очному яблуці, або шари тканини або клітин, які частково або повністю вистилають внутрішню або зовнішню поверхні

25 очного яблука. Конкретні приклади ділянок ока включають кристалик, війковий пасок, цилиарний м'яз, райдужну оболонку й зіницю. Конкретні приклади ділянок очного яблука в очній ділянці включають передню камеру, задню камеру, порожнину склоподібного тіла, власне судинну оболонку ока, супрахоріоїдальний простір, субретинальний простір, кон'юнктиву, субкон'юнктивальний простір, епісклеральний простір, внутрішньорогівковий простір,

30 надрогівковий простір, склеру, пласку частину війкового тіла, без судинної ділянки, створені хірургічним шляхом, жовту пляму й сітківку. Застосування композиції згідно з цим винаходом в обидва ока пацієнта із пресбіопією може призвести до оптимального покращення зору поблизу, але може незначуще знизити зір вдалину. Композиції згідно з цим винаходом також можуть застосовуватися тільки в одне око, зазвичай в недомінантне око, тим самим покращуючи зір

35 поблизу в цьому оці і зберігаючи зір вдалину в непролікованому оці. В одному з варіантів реалізації композицію згідно з цим винаходом вводять тільки в домінантне око пацієнта, щоб покращити можливість читання.

Композиції згідно з даним винаходом можуть збільшувати заломлюючу здатність ока на величину приблизно до 4 діоптрій або навіть більше у дуже молодих пацієнтів (наприклад,

40 дітей). В одному з варіантів реалізації композиції згідно з даним винаходом підвищують заломлюючу здатність ока приблизно на 0,5 діоптрії, приблизно 0,75 діоптрії, приблизно 1,0 діоптрію, приблизно 1,25 діоптрії, приблизно 1,50 діоптрії, приблизно 1,75 діоптрії, приблизно 2,0 діоптрії, приблизно 2,5 діоптрії, приблизно 3,0 діоптрії, приблизно 3,5 діоптрії, або близько 4,0 діоптрії. В одному з варіантів реалізації композиції згідно з цим винаходом підвищують

45 заломлюючу здатність ока на величину від близько 0,5 до близько 0,75 діоптрії, від близько 0,5 до близько 1,0 діоптрії, від близько 0,5 до близько 1,25 діоптрії, від близько 0,5 до близько 1,5 діоптрії, від близько 0,5 до близько 1,75 діоптрії, від близько 0,5 діоптрії до близько 2,0 діоптрії, від близько 0,5 діоптрії до близько 2,5 діоптрії, від близько 0,5 діоптрії до близько 3,0 діоптрії, від близько 0,5 діоптрії до близько 3,5 діоптрії або від близько 0,5 діоптрії до близько 4,0

50 діоптрій. В одному з варіантів реалізації збільшення заломлюючої здатності ока відбувається без істотного впливу на циліндричний (астигматичний) компонент ока. В одному з варіантів реалізації вплив на циліндричний компонент ока становить менше 0,5 діоптрій. В одному з варіантів реалізації вплив на астигматизм становить менше приблизно 2,0 діоптрій.

В іншому аспекті даного винаходу надані набори для лікування стану очей. Набори зазвичай

55 включають: а) контейнер, такий як шприц, пробірка, флакон, крапельниця (така, яка буде використовуватися для очних крапель) або інший аплікатор, що містить композицію, описану в цьому документі; і б) інструкції із застосування, які на додаток до тексту можуть містити схеми, креслення, або фотографії. Інструкції можуть включати покрокові інструкції з поводження з матеріалом (які можуть включати умови зберігання, такі як діапазони температур зберігання), з

60 введення матеріалу в ділянку ока (необов'язково включаючи діаграми, креслення, або

фотографії), з частоти застосування композиції й описи очікувань від застосування композиції. Контейнер може містити однократну дозу композиції або багаторазові дози композиції. Контейнер може доставляти композицію крапельно. Контейнер може містити ознаки контролю розкриття, такі як пломби з фольги або пластику.

#### 5 ПРИКЛАДИ

У наступних прикладах терміни однини включають множинні альтернативи (щонайменше, одну). Розкрита інформація є ілюстративною, і інші варіанти реалізації існують і знаходяться у межах обсягу цього винаходу.

#### Приклад 1

10 Групу з 10 пацієнтів (20 очей) з еметропічним зором або з незначною гіперметропією (сферичний еквівалент від +0,88D до -0,50D з астигматизмом менше 1,00D) лікували композицією згідно з даним винаходом. Кожний пацієнт пройшов велике дослідження до початку лікування, яке включало: 1) визначення заломлюючої здатності кожного ока; 2) вимірювання некоригованої гостроти зору вдалину (UDVA) за допомогою таблиці Снеллена; 3) вимірювання некоригованого зору поблизу (UNVA) на відстані 40 см, використовуючи кишенькову таблицю Розенбаума й систему розрахунків Егера; і 4) вимірювання діаметра зіниць в умовах середнього освітлення (сутінкового) за допомогою спеціального обладнання з інфрачервоною камерою.

20 Три краплі, що містять 1 % пілокарпіну й 0,125 % оксиметазоліну мас./мас., розчиняли в 0,5 % розчині хлориду натрію з карбоксиметил целюлозою як засобом, що надає в'язкість, і хлоридом бензалконію як консервантом, закапували в кожне око тричі з інтервалом по 5 хвилин, і через одну годину, чотири години й шість годин проводили однакові вимірювання (Таблиця 1). Як проілюстровано в Таблиці 1 і на Фіг. 1-2, через одну годину після закапування спостерігався середній приріст некоригованої гостроти зору поблизу на 3,7 одиниці, з втратою відстані некоригованої гостроти зору 0,7 рядка. Як проілюстровано на Фіг. 1, спостерігалось деяке зниження ефекту через 4 години, і він знизився майже наполовину через шість годин. Покращення зору поблизу було більш вираженим у молодших пацієнтів, а відсутність шкоди для зору вдалину (Фіг. 2) була більш вираженою у пацієнтів з гіперметропією. Зміна рефракції була пов'язана в основному зі сферою, при цьому циліндр залишався практично незмінним.

30

Таблиця 1

(Пілокарпін + Оксиметазолін)

ID	Стать	Вік		Pre UNVA	1год UNVA	4год UNVA	6год UNVA	Pre UDVA	1год UDVA	4год UDVA	6год UDVA
1	Ч	42	OD	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/25	20/20
1			OS	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/25	20/25	20/20
2	Ж	44	OD	J2	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/25	20/20
2			OS	J2	J1+	J1+	J1	20/20	20/30	20/25	20/20
3	Ж	45	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/20	20/25	20/30	20/25
3			OS	J3	J1+	J1+	J2	20/20	20/30	20/30	20/20
4	Ч	46	OD	J5	J1	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/25
4			OS	J5	J2	J2	J3	20/25	20/20	20/20	20/20
5	Ч	48	OD	J3	J1+	J1+	J3	20/20	20/30	20/30	20/20
5			OS	J3	J2	J1	J2	20/20	20/20	20/25	20/20
6	Ж	49	OD	J5	J1	J1	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
6			OS	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7	Ч	50	OD	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/40
7			OS	J3	J1+	J1+	J1	20/30	20/40	20/40	20/30
8	Ж	52	OD	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
8			OS	J5	J2	J2	J3	20/20	20/25	20/25	20/20
9	Ч	54	OD	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/20	20/20
9			OS	J10	J3	J3	J5	20/25	20/20	20/25	20/25
10	Ж	56	OD	J16	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/25
10			OS	J10	J5	J5	J7	20/30	20/30	20/30	20/30

Продовження Таблиці 1

(Пілокарпін + Оксиметазолін)

ID		Pre Sph	1год Sph	4год Sph	6год Sph	Pre Cyl	1год Cyl	4год Cyl	6год Cyl
1	OD	1,00	-0,25	0,00	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	1,00	-0,50	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
2	OD	0,00	-0,75	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-1,00	-0,75	-0,75
3	OD	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25
3	OS	0,25	-0,25	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,25
4	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50
4	OS	0,75	0,00	0,00	0,25	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
5	OD	0,25	-0,50	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
5	OS	0,50	0,00	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
6	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
6	OS	0,50	-0,25	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
7	OD	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,75	-0,75
7	OS	0,00	-0,50	-0,25	-0,25	-0,75	-0,75	-0,75	-0,75
8	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
8	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
9	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
9	OS	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
10	OD	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00	-0,25
10	OS	0,50	0,00	0,00	0,00	-0,50	-0,75	-0,75	-0,50

СЕРЕДНЄ  
ЗНАЧЕННЯ

0,41	-0,26	-0,18	0,09	-0,38	-0,44	-0,41	-0,36
------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

Продовження Таблиці 1

(Пілокарпін + Оксиметазолін)

ID		Pre Sph Eq	1год Sph Eq	4год Sph Eq	6год Sph Eq	Pre Зіниця	1год Зіниця	4год Зіниця	6год Зіниця
1	OD	0,88	-0,50	-0,25	0,38	5,1	1,9	2,2	3,1
1	OS	0,88	-0,63	-0,63	-0,38	5,4	2	2,3	3,2
2	OD	-0,13	-1,00	-0,63	-0,13	5,2	2,2	2,2	3,6
2	OS	-0,38	-1,00	-0,63	-0,38	5,3	2,1	2,3	3,5
3	OD	-0,13	-0,38	-0,75	-0,38	5,1	2,3	2,5	3,2
3	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,13	5,2	2,4	2,5	3,3
4	OD	0,50	-0,25	0,13	0,25	6,1	2,3	2,6	3,9
4	OS	0,63	-0,13	-0,13	0,13	6	2,2	2,7	3,8
5	OD	0,13	-0,75	-0,63	-0,13	5,4	2	2,1	3
5	OS	0,50	-0,13	-0,38	0,00	5,5	2	2,1	3
6	OD	-0,13	-0,50	-0,50	-0,25	4,7	2,3	2,2	3,1
6	OS	0,25	-0,50	-0,25	0,00	4,8	2,4	2,3	3
7	OD	-0,50	-0,75	-0,88	-0,63	4,3	2,2	2,4	3,3
7	OS	-0,38	-0,88	-0,63	-0,63	4,4	2	2,3	3,2
8	OD	0,13	-0,38	-0,38	-0,13	4,6	2,1	2,2	3,7
8	OS	0,25	-0,38	-0,38	0,00	4,5	2	2,1	3,6
9	OD	0,63	-0,13	0,13	0,38	4,2	2,2	2,4	3,2
9	OS	0,50	-0,13	0,00	0,25	4,3	2,1	2,3	3,3

(Пілокарпін + Оксиметазолін)

ID		Pre Sph Eq	1год Sph Eq	4год Sph Eq	6год Sph Eq	Pre Зіниця	1год Зіниця	4год Зіниця	6год Зіниця
10	OD	0,63	-0,38	-0,25	-0,13	4,1	1,9	2	2,9
10	OS	0,25	-0,38	-0,38	-0,25	4,1	2	2	2,8

СЕРЕДНЄ  
ЗНАЧЕННЯ

0,23	-0,48	-0,38	-0,09	4,92	2,13	2,29	3,29
------	-------	-------	-------	------	------	------	------

Спостережуване покращення зору поблизу, як вважають, відбувається, щонайменше, із двох причин. По-перше, після лікування, яке могло компенсувати пресбіопію й помірний ступінь гіперметропії, спостерігалось збільшення заломлюючої здатності ока приблизно на +0,70 діоптрії. По-друге, глибина різкості зору ока після лікування була збільшена на показник від 0,50 до 0,75 діоптрії (імовірно, пов'язано зі зменшенням діаметра зіниці до приблизно 2,0 мм). Вважається, що спостережуване збільшення глибини різкості:

1) підсилює спостережуване збільшення заломлюючої здатності ока, покращуючи зір поблизу у пацієнтів з еметропією, міопією й гіперметропією;

2) підсилює спостережуване збільшення заломлюючої здатності ока, покращуючи гостроту зору вдалину у пацієнтів з помірною гіперметропією; і

3) компенсує будь-які втрати зору вдалину у пацієнтів з еметропією або міопією, викликані спостережуваною зміною заломлюючої здатності ока.

Приклад 2

П'ять пацієнтів (десять очей) у віці від 30 до 55 років з "помірною гіперметропією" (тобто сферичний еквівалент очей становить від +0,50 до +2,00D) лікували трьома краплями 1 % пілокарпіну й 0,125 % оксиметазоліну з інтервалом 5 хвилин. Через одну годину й чотири години після лікування всі пацієнти змогли покращити некориговану гостроту зору вдалину. Тридцять п'ять відсотків через 6 годин мали покращення зору вдалину на один рядок.

Приклад 3

Групу з 10 пацієнтів (20 очей) з еметропічним зором або з незначною гіперметропією (сферичний еквівалент від +0,88D до -0,13D з астигматизмом менше 1,00D) лікували композицією згідно з цим винаходом. Кожний пацієнт пройшов велике дослідження до початку лікування, яке включало: 1) визначення заломлюючої здатності кожного ока; 2) вимірювання некоригованої гостроти зору вдалину (UDVA) за допомогою таблиці Снеллена; 3) вимірювання некоригованого зору поблизу (UNVA) на відстані 40 см, використовуючи кишенькову таблицю Розенбаума й систему розрахунків Егера; і 4) вимірювання діаметра зіниць в умовах середнього освітлення (сутінкового) за допомогою спеціального обладнання з інфрачервоною камерою.

Одну краплю, що містить 1 % пілокарпіну й 0,025 % оксиметазоліну мас./мас. розчиняли в 0,5 % розчині хлориду натрію з карбоксиметил целюлозою як засобом, що надає в'язкість, і хлоридом бензалконію як консервантом, закапували один раз у праве око, і той же розчин, що містить 1 % пілокарпіну без оксиметазоліну, закапували один раз у ліве око, а через одну годину, чотири години й шість годин проводили однакові вимірювання. (Кожний пацієнт слугував своїм власним контролем) (Таблиця 2). Як проілюстровано в Таблиці 2 і на Фігурах 3 і 4, було видно, що при застосуванні тільки пілокарпіну покращення зору поблизу було меншим і мало тенденцію зникати раніше, також спостерігалось більше зниження зору вдалину в точках часу 1 і 4 години. З точки зору рефракції, здається, що введення одного пілокарпіну викликає більший астигматизм. Цей результат, швидше за все, спостерігається через зміни кришталика, у той час як введення пілокарпіну з оксиметазоліном викликало менший астигматизм. Додавання оксиметазоліну покращувало вплив пілокарпіну на звуження зіниці, тим самим покращуючи оптичні характеристики. Деякі відмінності були відзначені в обох групах між одержаною рефракцією й некоригованою гостротою зору вдалину й поблизу, що може означати, що до покращення зору залучені інші фактори, наприклад підвищені оптичні вимірювання високого порядку (аберації), такі як сферична аберація, несиметрична аберація "кома", "трилисник" тощо.

Таблиця 2

[Пілокарпін + Оксиметазолін (OD) у порівнянні з одним пілокарпіном (OS)]

ID	Стать	Вік		Pre UNVA	1год UNVA	4год UNVA	6год UNVA	Pre UDVA	1год UDVA	4год UDVA	6год UDVA
1	Ч	43	OD	J1	J1+	J1	J1	20/25	20/30	20/20	20/25
1			OS	J1	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/50	20/30
2	Ж	45	OD	J2	J1+	J1	J1	20/30	20/40	20/30	20/30
2			OS	J3	J1	J3	J3	20/30	20/50	20/40	20/30
3	Ч	45	OD	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/40	20/20
3			OS	J3	J1+	J1	J2	20/20	20/30	20/20	20/20
4	Ч	46	OD	J5	J1+	J2	J3	20/20	20/30	20/30	20/25
4			OS	J3	J1	J1	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
5	Ч	48	OD	J3	J1+	J1	J1	20/25	20/40	20/30	20/25
5			OS	J5	J1+	J1	J2	20/25	20/30	20/30	20/25
6	Ж	48	OD	J7	J1	J2	J3	20/40	20/30	20/25	20/30
6			OS	J7	J2	J3	J7	20/30	20/30	20/30	20/30
7	Ч	50	OD	J5	J2	J3	J5	20/25	20/30	20/25	20/25
7			OS	J5	J1	J3	J5	20/25	20/40	20/30	20/25
8	Ч	51	OD	J5	J2	J3	J3	20/20	20/40	20/40	20/20
8			OS	J5	J3	J3	J5	20/20	20/30	20/30	20/20
9	Ж	52	OD	J7	J3	J3	J5	20/30	20/40	20/40	20/30
9			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/50	20/40	20/30
10	Ж	54	OD	J7	J3	J3	J3	20/25	20/30	20/30	20/25
10			OS	J7	J3	J5	J5	20/20	20/30	20/25	20/25

Продовження Таблиці 2

[Пілокарпін + Оксиметазолін(OD) у порівнянні з одним пілокарпіном (OS)]

ID		Pre Sph	1год Sph	4год Sph	6год Sph	Pre Cyl	1год Cyl	4год Cyl	6год Cyl
1	OD	1,00	-0,25	0,00	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	1,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,25	-0,75	-0,25	-0,25
2	OD	0,00	-0,75	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	0,00	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-1,00	-0,75	-0,75
3	OD	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25
3	OS	0,25	0,00	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,25
4	OD	0,75	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50
4	OS	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,75	-0,50	-0,25
5	OD	0,25	-0,50	-0,50	0,00	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
5	OS	0,50	0,00	-0,25	0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00
6	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
6	OS	0,50	0,00	0,00	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
7	OD	0,25	-0,25	-0,50	0,25	-0,50	-0,50	-0,75	-0,75
7	OS	0,00	-0,50	-0,25	-0,25	-0,75	-0,75	-0,75	-0,75
8	OD	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
8	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	0,00
9	OD	0,75	0,00	0,25	0,50	-0,25	-0,25	-0,25	-0,25
9	OS	0,75	0,25	0,50	0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
10	OD	0,75	-0,25	-0,25	0,00	-0,25	-0,25	0,00	-0,25
10	OS	0,50	0,00	0,25	0,50	-0,50	-0,75	-0,75	-0,50

СЕРЕДНЄ  
ЗНАЧЕННЯ

Піло + Окси	0,61	-0,48	-0,25	0,43	-0,39	-0,41	-0,39	-0,36
Піло + NaCl	0,59	-0,32	-0,14	0,57	-0,36	-0,59	-0,59	-0,43



## Продовження Таблиці 2

[Пілокарпін + Оксиметазолін (OD) у порівнянні з одним пілокарпіном (OS)]

ID		Pre Sph Eq	1год Sph Eq	4год Sph Eq	6год Sph Eq	Pre Зіниця	1год Зіниця	4год Зіниця	6год Зіниця
1	OD	1,00	-0,50	-0,13	0,25	5,5	2	2,5	4,7
1	OS	0,63	-1,00	-0,88	0,25	5,6	2,1	2,7	4,9
2	OD	0,50	-1,13	-0,75	0,38	5,2	2,2	2,6	4,8
2	OS	0,13	-1,00	-0,75	0,38	5,3	2,3	2,8	4,9
3	OD	0,38	-0,75	-0,75	0,13	4,8	2,1	2,5	4,7
3	OS	0,50	-0,25	-0,13	0,38	4,7	2,2	2,5	4,7
4	OD	0,50	-1,00	-0,63	0,25	4,9	2,3	2,7	4,5
4	OS	0,63	-0,88	-0,63	0,63	4,8	2,3	2,9	4,4
5	OD	0,50	-1,00	-0,75	0,25	4,1	2,1	2,7	4
5	OS	0,63	-0,63	-0,50	0,50	4	2,2	2,8	4,2
6	OD	0,88	-0,63	-0,25	0,63	4,7	1,9	2,2	4,8
6	OS	0,75	-0,50	-0,38	0,50	4,7	2,1	2,4	4,9
7	OD	0,50	-0,50	-0,13	0,38	4,3	2,3	2,5	3,9
7	OS	0,38	-0,75	-0,50	0,38	4,2	2,4	3	4,1
8	OD	0,13	-0,88	-0,50	0,25	4,1	2,2	2,4	4
8	OS	0,13	-0,50	-0,50	0,13	4,2	2,4	2,9	4,2
9	OD	0,38	-0,63	-0,50	0,38	4,5	2	2,6	4,4
9	OS	0,50	-0,75	-0,38	0,25	4,4	2,5	2,6	4,4
10	OD	-0,13	-0,50	-0,50	-0,13	4,7	2,1	2,9	4,7
10	OS	0,25	-0,50	-0,13	0,50	4,8	2,1	3,1	4,7

СЕРЕДНЄ  
ЗНАЧЕННЯ

Піло	+ Окси	0,42	-0,68	-0,44	0,25	4,25	1,93	2,33	4,05
Піло	+ NaCl	0,41	-0,61	-0,43	0,35	4,25	2,05	2,52	4,13

## Приклад 4

- Більшій кількості пацієнтів (n=65) у віці від 40 до 56 років з рефракціями від +0,50D до -0,25D (сферичний еквівалент) з астигматизмом менше -1,00D надавали очні краплі для застосування тричі на день. Очні краплі містили 1 % пілокарпіну й 0,0125 % оксиметазоліну. Пацієнтів оглядали через тиждень після початку лікування, а потім щомісяця, щоб продовжити призначення крапель на період шість місяців. Тільки чотири пацієнти припинили застосування очних крапель через відсутність ефекту (один пацієнт) або у зв'язку з побічними ефектами, такими як мігрень або очний біль (три пацієнти). Інші пацієнти продовжували використання лікарського засобу замість окулярів для читання, щоб покращити зір поблизу. У цій когорті пацієнтів з реального життя не були зареєстровані істотні побічні ефекти. У декількох випадках у пацієнтів були зареєстровані незначні побічні ефекти, включаючи почуття зниження освітлення (швидше за все, пов'язаного зі звуженням зіниці) і плаваючі в оці мушки (пінхол ефект покращує видимість не тільки об'єктів за межами очей, але й дрібних неоднорідностей, що плавають усередині ока).

- В іншій групі пацієнтів з вищими ступенями міопії, гіперметропії або астигматизму, очні краплі застосовувалися поверх контактних лінз або окулярів для далнини, щоб уникнути використання біфокальних окулярів.

- Покращення рефракції було дуже схожим на приклад 1, де відбулося збільшення заломлюючої здатності ока в середньому приблизно на 0,50 діоптрії, без впливу на циліндричні (астигматизм) компоненти. У пацієнтів з вищими ступенями міопії, гіперметропії або астигматизму зазвичай спостерігалось покращення гостроти зору поблизу від 2 до 4 рядків, при цьому покращення гостроти зору вдалину або становило один рядок, або залишалося незмінним, або знижувалося на один-два рядки в порівнянні з вихідними показниками рефракції. Ефект тривав із часом, і пацієнти відзначили, що під час застосування крапель на регулярній основі спостерігався кумулятивний ефект, при цьому здавалося, що ефект крапель тривав довше. Крім того, ці пацієнти відзначили зменшення будь-якого незначного подразнення

/почервоніння, яке краплі могли викликати спочатку. Дві третини пацієнтів застосовували винятково згадані тут краплі, а одна третина застосовувала краплі більшу частину часу, але також іноді використовувала окуляри для читання (вночі вдома тощо) замість крапель.

#### Приклад 5

- 5 Після двотижневого періоду вимивання п'ять пацієнтів із прикладу 1 одержали лікування комбінацією 1 % пілокарпіну й 0,015 % мелоксикаму, які розчиняли в 0,5 % водному розчині хлориду натрію з карбоксиметил целюлозою як засобом, що надає в'язкість, і хлоридом бензалконію як консервантом, і через одну годину, чотири години й вісім годин їм провели ті ж самі вимірювання, що й у прикладі 1.

10

Таблиця 3

(Пілокарпін + Мелоксикам)

ID	Стать	Вік		Pre UNVA	1год UNVA	4год UNVA	6год UNVA	Pre UDVA	1год UDVA	4год UDVA	6год UDVA
1	Ч	43	OD	J2	J1	J1	J2	20/20	20/20	20/20	20/20
1			OS	J1	J1+	J1+	J1	20/20	20/20	20/20	20/20
2	Ч	46	OD	J2	J1	J2	J2	20/25	20/40	20/40	20/30
2			OS	J3	J2	J2	J2	20/25	20/30	20/25	20/25
3	Ж	49	OD	J5	J2	J2	J3	20/25	20/40	20/40	20/30
3			OS	J7	J2	J5	J5	20/25	20/40	20/30	20/40
4	Ж	52	OD	J7	J5	J5	J5	20/30	20/25	20/25	20/20
4			OS	J5	J3	J3	J5	20/30	20/20	20/25	20/25
5	Ж	55	OD	J10	J5	J7	J7	20/25	20/40	20/30	20/30
5			OS	J10	J5	J5	J7	20/25	20/30	20/40	20/25

Продовження Таблиці 3

(Пілокарпін + Мелоксикам)

ID		Pre Sph	1год Sph	4год Sph	6год Sph	Pre Cyl	1год Cyl	4год Cyl	6год Cyl
1	OD	0,75	0,25	0,50	0,50	-0,25	-0,50	-0,50	-0,25
1	OS	0,75	0,25	0,25	0,25	-0,50	-0,50	-0,50	-0,50
2	OD	-0,25	-0,75	-0,50	-0,50	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25
2	OS	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25
3	OD	0,25	-0,50	-0,50	-0,25	-0,75	-0,50	-0,50	-0,50
3	OS	0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50	-0,25	-0,25	-0,50
4	OD	0,75	0,00	0,25	0,00	0,00	-0,25	-0,25	-0,25
4	OS	0,75	0,25	0,25	0,25	-0,50	-0,25	-0,50	-0,50
5	OD	0,25	-0,50	-0,25	0,00	-0,75	-0,50	-0,50	-0,75
5	OS	0,25	-0,25	-0,25	0,00	-0,50	-0,50	-0,75	-0,50

СЕРЕДНЄ  
ЗНАЧЕННЯ

0,35	-0,23	-0,08	-0,03	-0,38	-0,38	-0,43	-0,43
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Продовження Таблиці 3

(Пілокарпін + Мелоксикам)

ID		Pre Sph Eq	1год Sph Eq	4год Sph Eq	6год Sph Eq	Pre Зіниця	1год Зіниця	4год Зіниця	6год Зіниця
1	OD	0,63	0,00	0,25	0,38	5,3	2,1	2,2	3,2
1	OS	0,50	0,00	0,00	0,00	5,4	2,2	2,3	3,4
2	OD	-0,38	-1,00	-0,63	-0,63	5,8	2,3	2,6	3,9
2	OS	-0,25	-0,50	-0,63	-0,38	5,6	2,2	2,7	3,7
3	OD	-0,13	-0,75	-0,75	-0,50	4,9	2,4	2,6	3,2
3	OS	0,00	-0,63	-0,38	-0,50	4,7	2,3	2,4	3,2

(Пілокарпін + Мелоксикам)

ID		Pre Sph Eq	1год Sph Eq	4год Sph Eq	6год Sph Eq	Pre Зіниця	1год Зіниця	4год Зіниця	6год Зіниця
4	OD	0,75	-0,13	0,13	-0,13	4,5	2,2	2,2	3,8
4	OS	0,50	0,13	0,00	0,00	4,5	2	2,1	3,8
5	OD	-0,13	-0,75	-0,50	-0,38	4	2,2	2,4	3
5	OS	0,00	-0,50	-0,63	-0,25	4,1	2,1	2,2	3,1

СЕРЕДНЄ  
ЗНАЧЕННЯ

0,15	-0,41	-0,31	-0,24	4,88	2,2	2,37	3,43
------	-------	-------	-------	------	-----	------	------

Як проілюстровано в Таблиці 3 і на Фіг. 5, при застосуванні комбінації пілокарпіну й мелоксикаму спостерігалася міопізація, яка становила близько 0,57 діоптрії і покращення некоригованої гостроти зору поблизу на 2,6 рядка через одну годину, що менше покращення, одержаного при застосуванні фармакологічної комбінації, представленої в прикладі 1, але усе ще добре для клінічного застосування. Падіння гостроти зору вдалину через 1 годину становило 0,6 рядка (Фіг. 6). У цілому результати застосування пілокарпіну/мелоксикаму можуть бути пояснені тим, що останній має пом'якшуючий вплив на побічні ефекти пілокарпіну, оскільки не відомо про його вплив на будь-які рецептори, що беруть участь у зорі поблизу. Це є відмінністю від препарату, наведеного в Прикладі 1, де, як здається, існує синергічний ефект між двома описаними сполуками.

## Приклад 6

Після двотижневого періоду вимивання пацієнти із Прикладу 5 одержали лікування комбінацією 1 % пілокарпіну й 0,1 % нафазоліну, які розчиняли в 0,5 % водному розчині хлориду натрію з карбоксиметил целюлозою як засобом, що надає в'язкість, і хлоридом бензалконію як консервантом. Лікували обидва ока пацієнтів і через одну годину, чотири години й вісім годин їм провели ті ж самі вимірювання, що й у Прикладі 5. Після іншого двотижневого періоду вимивання пацієнтів лікували комбінацією 1 % пілокарпіну й 0,05 % тетрагідрозоліну, які розчиняли в 0,5 % водному розчині хлориду натрію з додаванням карбоксиметил целюлози як засобу, що надає в'язкість, і хлориду бензалконію як консерванту. Проводили лікування обох очей пацієнтів і через одну годину, чотири години й вісім годин їм провели ті ж самі вимірювання, що й у Прикладі 5. В обох групах лікування спостерігалася покращення зору поблизу з дуже незначним зниженням некоригованого зору вдалину. Ці результати подібні з результатами, спостережуваними в Прикладі 5, і демонструють пом'якшення побічних ефектів пілокарпіну нафазоліном і тетрагідрозоліном з незначним потенціюванням лікувальних ефектів пілокарпіну.

У той час як були описані деякі варіанти реалізації винаходу, можуть існувати й інші варіанти реалізації. Хоча специфікація містить у собі докладний опис, обсяг винаходу вказується в нижченаведеній формулі винаходу. Крім того, у той час як специфікація була описана мовою, характерною для структурних ознак і/або методологічних дій, прикладена формула винаходу не обмежується вищеописаними ознаками або діями. Точніше, характерні ознаки й дії, описані вище, розкриваються як ілюстративні аспекти і варіанти реалізації винаходу. Різні інші аспекти, варіанти, модифікації й еквіваленти можуть бути реалізовані фахівцем у цій галузі техніки після ознайомлення з описом, представленим у цьому документі, без відходу від сутності цього винаходу або обсягу заявленого предмета винаходу.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Спосіб лікування пресбіопії у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількістю композиції, що містить пілокарпін та оксиметазолін.
- Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що введення включає введення композиції в око суб'єкта.
- Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що композицію вводять тільки в одне око суб'єкта.
- Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що композиція збільшує заломлюючу здатність ока суб'єкта на величину до приблизно 4,0 діоптрій.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що стан очей може бути альтернативно скоригований за допомогою окулярів з лінзами від приблизно +0,5D до приблизно +1,0D, а також тим, що терапевтично ефективна кількість включає від приблизно 0,3 % до приблизно 1,0 % пілокарпіну.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що стан очей може бути альтернативно скоригований за допомогою окулярів з лінзами від приблизно +1,0D до приблизно +1,5D, а також тим, що терапевтично ефективна кількість включає від приблизно 0,8 % до приблизно 1,6 % пілокарпіну.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що включає альтернативне коригування стану очей за допомогою окулярів з лінзами від приблизно +1,5D до приблизно +2,0D, а також тим, що терапевтично ефективна кількість включає від приблизно 1,4 % до приблизно 2,2 % пілокарпіну.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що композиція містить:

від приблизно 0,01 % до приблизно 4 % мас./мас. пілокарпіну; і

від приблизно 0,01 % до приблизно 0,5 % мас./мас. оксиметазоліну.

9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що композиція містить:

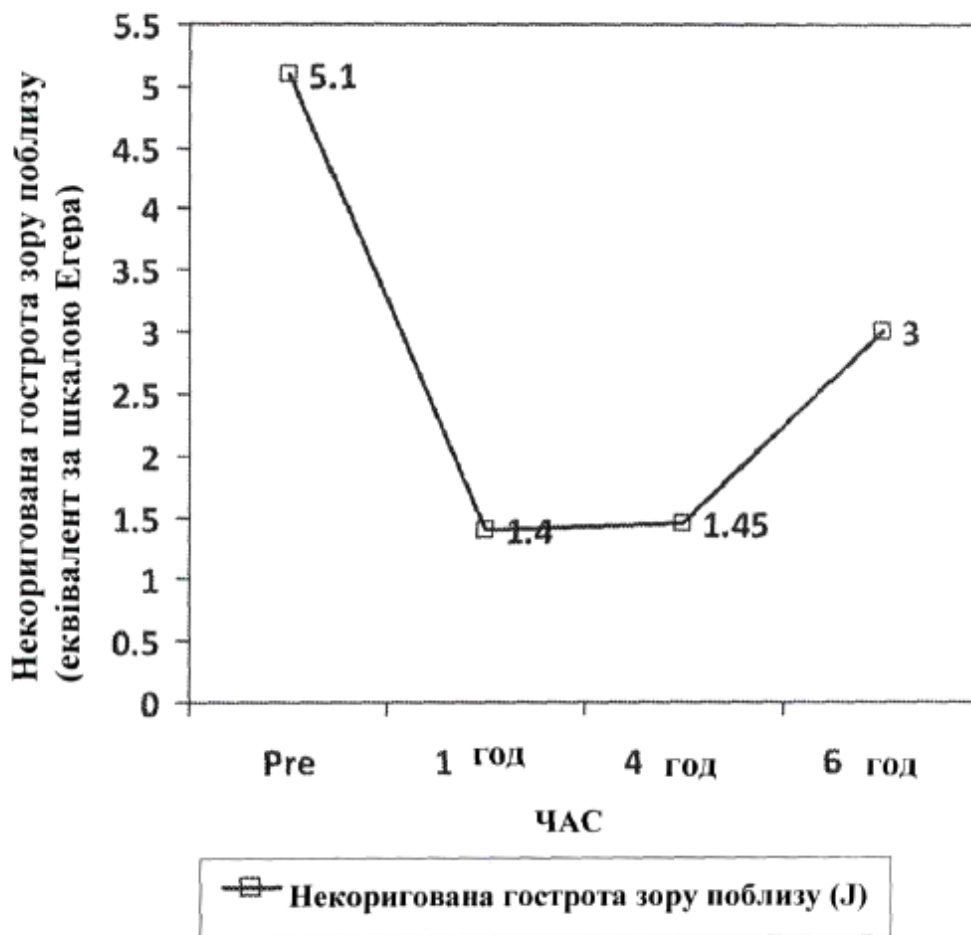
від приблизно 0,5 % до приблизно 2 % мас./мас. пілокарпіну,

від приблизно 0,02 % до приблизно 0,125 % мас./мас. оксиметазоліну.

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що композиція містить:

від приблизно 0,01 % до приблизно 1,8 % мас./мас. пілокарпіну; і

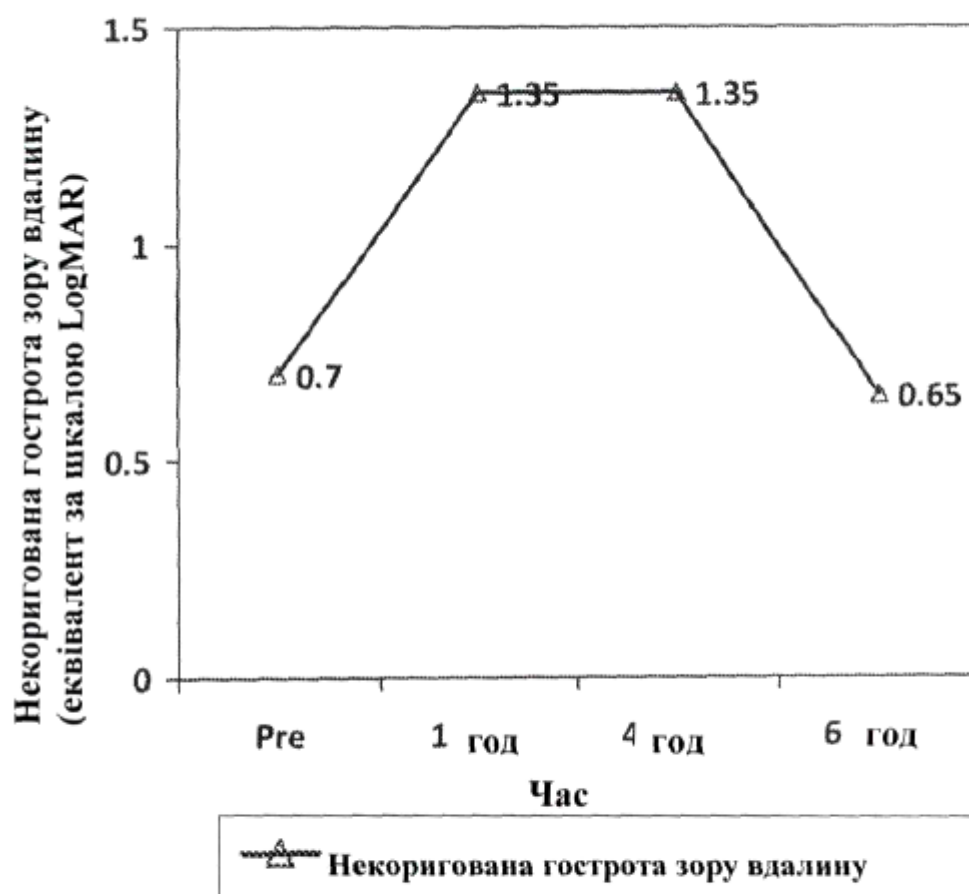
від приблизно 0,01 % до приблизно 0,125 % мас./мас. оксиметазоліну.



еквівалент за шкалою Егера J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

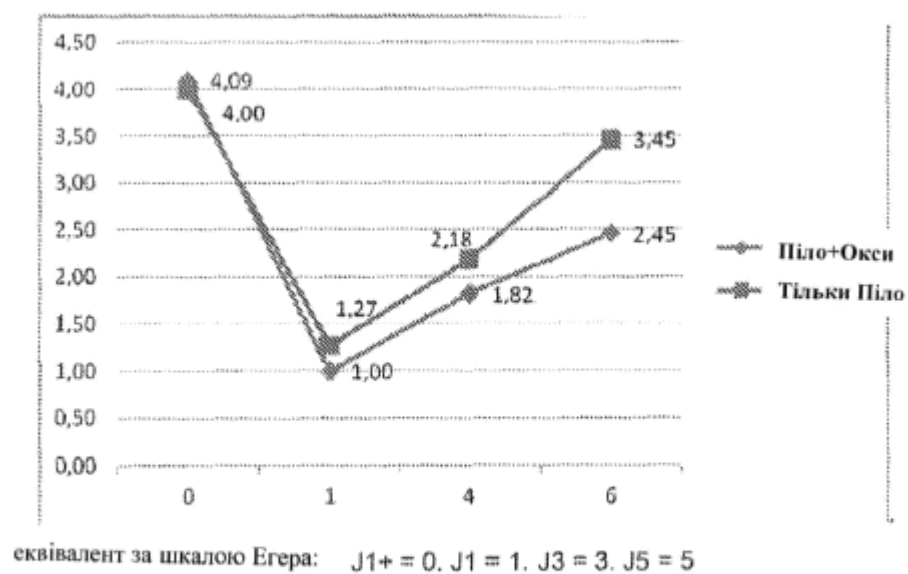
Пілокарпін + Оксиметазолін. Зір поблизу із часом.

Фіг. 1

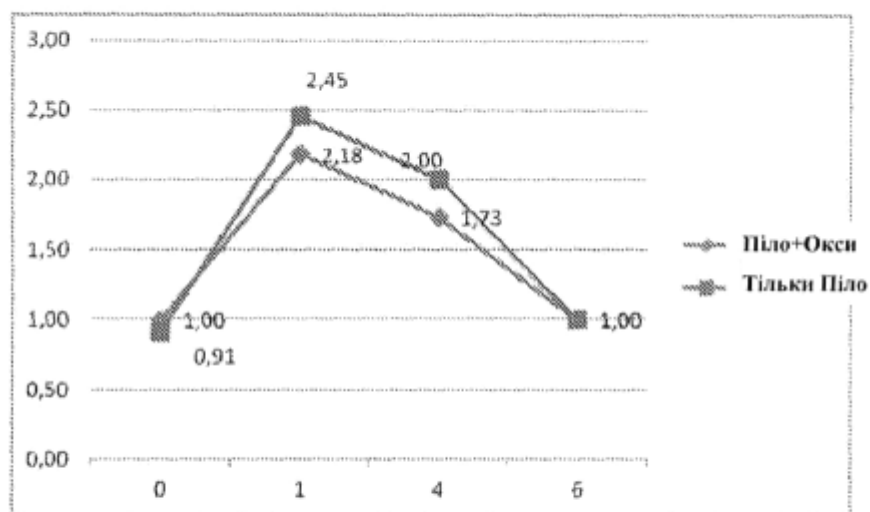


еквівалент за шкалою LogMAR: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3

Пілокарпін + Оксиметазолін. Зір вдалину із часом.  
Фіг. 2

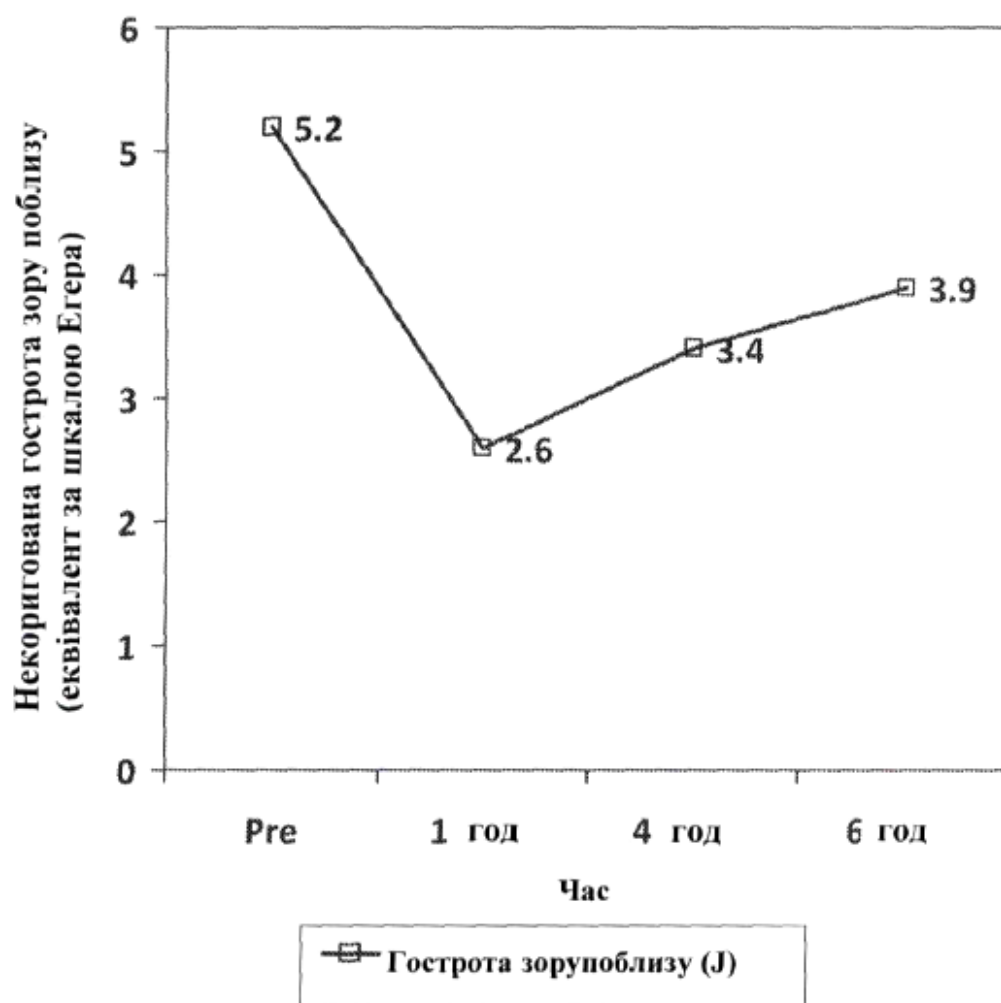


**Пілокарпін + Оксиметазолін в порівнянні з одним Полікарпіном.  
Зір поблизу із часом.  
Фіг. 3**



еквівалент за шкалою LogMAR: 20/20 = 0. 20/25 = 1. 20/30 = 2. 20/40 = 3

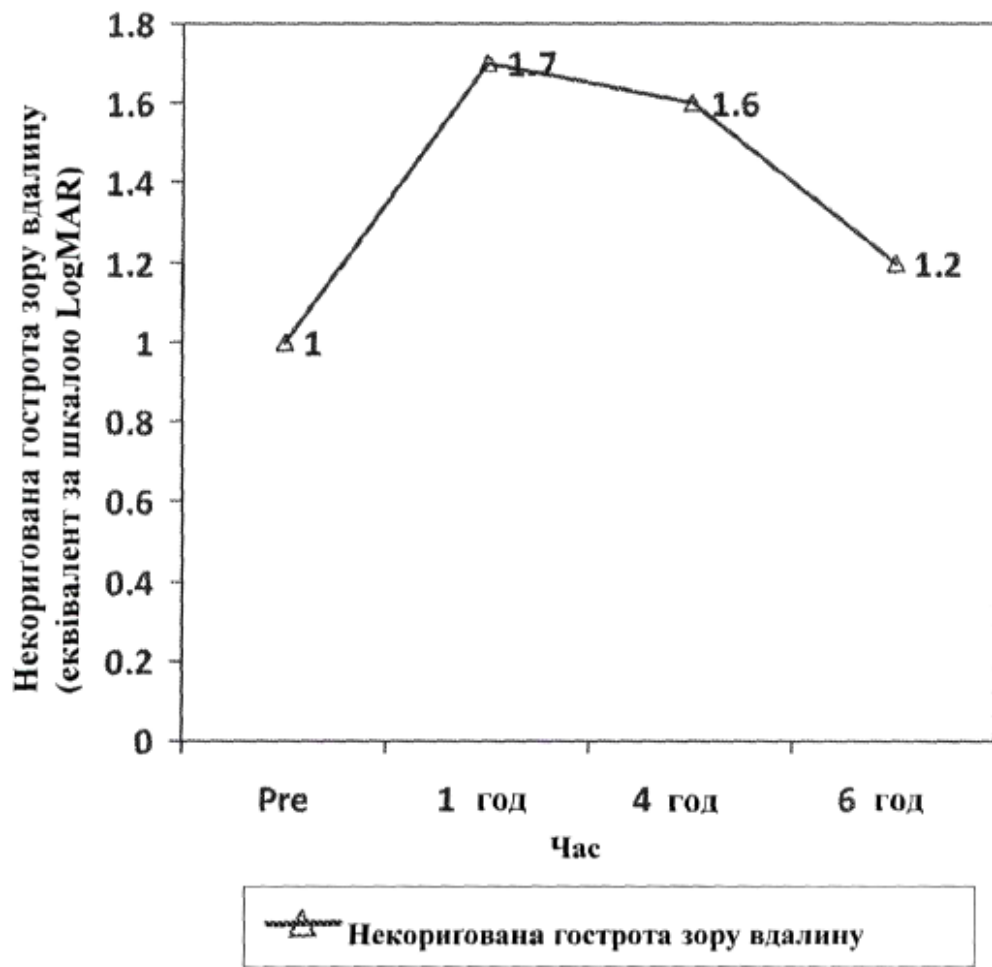
**Пілокарпін + Оксиметазолін в порівнянні з одним Полікарпіном.  
Зір вдалину із часом.  
Фіг. 4**



еквівалент за шкалою Егера: J1+ = 0, J1 = 1, J3 = 3, J5 = 5

Полікарпін + Мелоксикам. Зір поблизу із часом.  
Фіг. 5





еквівалент за шкалою LogMAR: 20/20 = 0, 20/25 = 1, 20/30 = 2, 20/40 = 3

Полікарпін + Мелоксикам. Зір вдаль із часом.  
Фіг. 6