



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **114705**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/568 (2006.01)

A61K 31/5685 (2006.01)

A61K 31/569 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 10270	(72) Винахідник(и): Трогден Джон Т. (US), Саламех Аднан К. (US), Пуджара Четан П. (US), Гор Анурадха В. (US), Гіянані Джая (US)
(22) Дата подання заявки: 25.01.2012	(73) Власник(и): АЛЛЕРГАН, ІНК., 2525 Dupont Drive, T2-7H, Irvine, California 92612, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2017	(74) Представник: Тузюк Галина Олександрівна, реєстр. №394
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/436,274	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2003144635 A1, 31.07.2003 US 2006210645 A1 21.09.2006 US 2003109508 A1, 12.06.2003 US 6093706 A 25.07.2000 WO 9420598 A1 15.09.1994 DE 3514724 A1, 30.10.1986 WO 2008070728 A2, 12.06.2008 US 5958912 A, 28.09.1999 US 2008045486 A1, 21.02.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.01.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.12.2013, Бюл.№ 24	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2017, Бюл.№ 14	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2012/022508, 25.01.2012	

(54) АНДРОГЕННА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується офтальмологічної композиції для лікування блефариту, яка містить фізіологічно ефективну кількість андрогену, що є тестостероном, і касторову олію, при цьому вказана композиція придатна для місцевого застосування в області верхньої і/або нижньої повіки.

UA 114705 C2

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка базується та заявляє пріоритет відповідно до 35 U.S.C. § 120 попередньої заявки на патент США № 61/436,274, поданої 26 січня 2011, яка включена до даного опису шляхом посилання.

5 Рівень техніки

Блефарит є порушенням функціонування мейбомієвих залоз, які продукують ліпідний компонент сльозової плівки. Верхня та нижня повіки містять 30-40 залоз, розміщених під шкірою. Пори залоз відкриваються тільки за основою очних вій на краю повіки. Залози з блефаритом стають запаленими, а пори - заблокованими. Симптоми блефариту включають

10 подразнення ока, болючість, почервоніння та скупчення гною на повіках. Додатково пацієнти можуть також відчувати сухість ока. Виходячи з цих симптомів, блефарит зазвичай неправильно діагностується як кон'юнктивіт або сухість ока.

В певних випадках локальний дефіцит андрогену може викликати блефарит. Композиції для місцевого застосування, що містять андроген, були б бажаними для лікування блефариту.

15 КОРОТКЕ ВИКЛАДЕННЯ СУТІ ВІНАХОДУ

Опис представляє композиції і способи лікування одного або більше захворювань ока.

В одному варіанті здійснення цього винаходу пропонується композиція, яка містить фізіологічно активну кількість андрогену, при цьому вказана композиція придатна для місцевого застосування в ділянці ока.

20 В іншому варіанті здійснення цього винаходу розкритий спосіб лікування офтальмологічного захворювання, яке виникає внаслідок дефіциту андрогену. Спосіб включає введення ефективної кількості офтальмологічної композиції, яка містить фізіологічно активну кількість андрогену, при цьому вказана композиція придатна для місцевого застосування в ділянці ока для полегшення принаймні одного симптому офтальмологічного захворювання.

25 ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Опис розкриває офтальмологічну композицію, яка містить фізіологічно ефективну кількість андрогену, при цьому вказана композиція придатна для місцевого застосування в ділянці ока.

Також в даній заявці розкритий спосіб лікування офтальмологічного захворювання, пов'язаного з дефіцитом андрогену. Спосіб включає введення ефективної кількості

30 офтальмологічної композиції, яка містить фізіологічно активну кількість андрогену, при цьому вказана композиція придатна для місцевого застосування в ділянці ока і де принаймні один симптом офтальмологічного захворювання полегшується.

Композиції, описані в даній заявці, містять андроген. Як використано в даній заявці, якщо не передбачене інше, термін "андроген" включає тестостерон і тестостерон, який містить фрагменти, ендogenous і синтетичні, а також ізомери, аналоги, складні ефіри та їх комбінації. Андроген може бути ендogenous отриманим стероїдним андрогеном, який включає тестостерон (тобто, (17 β)-17-гідроксиандрост-4-ен-3-он), дигідротестостерон (DHT), дегідроепіандростерон, андростендіон, андростендіол та андростерон. Додатково включеними є тестостеронвмісні молекули, наприклад, ефіри тестостерону, такі як ефіри ципіонату, пропіонату, фенілпропіонату, циклопентилпропіонату, ізокапроату, енантату, фенілацетату, ацетату, буциклату, гептаоату, капрату, ізокапрату і деканоату та інші синтетичні андрогени, такі як оксиметолон, 17 α -метилнортестостерон і 7-метилнортестостерон та його ацетатний ефір, але не обмежуються вказаними.

Офтальмологічне захворювання може бути будь-яким хворобливим станом ока, повік, залози або шкіри, яка оточує око, що виникає внаслідок локального або системного дефіциту андрогену. В певних варіантах здійснення цього винаходу офтальмологічне захворювання є блефаритом. Дефіцит андрогену може виникати внаслідок багатьох причин, наприклад, під час менопаузи чи внаслідок природного процесу старіння. Дефіцит андрогену може виникати через хвороби або хворобливі стани, такі як синдром Сйогрена.

50 Пацієнтом, який підлягає лікуванню, може бути будь-який ссавець будь-якого віку або статі. Ссавець, який потребує лікування, може бути людиною, собакою, кішкою, вівцею, коровою і т.д. В певних варіантах здійснення цього винаходу пацієнт, який підлягає лікуванню, є людиною, чоловіком або жінкою.

55 Фізіологічно ефективна кількість належить до кількості речовини, достатньої для досягнення наміченої цілі або ефекту. Різноманітні біологічні фактори можуть впливати на кількість, яка є необхідною для того, щоб бути ефективною, наприклад, вік, стать, тяжкість патологічного стану та загальний стан здоров'я пацієнта. Як використано в даній заявці, дозування вважають ефективним, якщо воно попереджує, зменшує або усуває симптоми, пов'язані з офтальмологічним хворобливим станом, який підлягає лікуванню.

Андроген може бути присутнім в офтальмологічних композиціях, описаних в даній заявці, в кількості від приблизно 0,001 % до приблизно 5 % за вагою (ваг/ваг), або від приблизно 0,09 % до приблизно 2 % за вагою (ваг/ваг), від приблизно 0,01 % до приблизно 1,0 % (ваг/ваг).

5 Розкриті композиції можуть бути емульсіями, розчинами, суспензіями, гелями, мазями, оклюзивними плівками або вони можуть бути лікарськими формами з додаванням консервантів або без них. Композиції можуть бути виконані як очні краплі, креми, мазі та плівки, які можуть застосовуватись в ділянці ока. Лікарські засоби можуть вводитись на ділянку ока, верхньої повіки, нижньої повіки або комбіновано. Місцеве введення композиції забезпечує лікування в зоні патологічного стану з мінімальним системним впливом медикамента.

10 В Таблиці 1 перелічені приклади інгредієнтів лікарських засобів та можливі концентрації.

Таблиця 1

Функція	Інгредієнт	Композиція (% ваг/ваг)
Активний агент	тестостерон	0,01-1,0
Загущувач	карбомер, натрію карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівініловий спирт, ксантанова смола	0-3,0
Нейтралізуючий агент	гідроксид натрію, органічні основи	0-2,0
Емульгатор	полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, POE-40-стеарат, Remulen® та інші полімерні емульгатори	0-2,0
Ліпофільні наповнювачі	касторова олія, сквален, ізостеарилізостеарат, ізопропілміристат, мінеральне масло, силіконове масло, каприлові/капрієві тригліцериди, цетилові спирти, стерильні спирти	0-80
Співрозчинники	моноетиловий ефір діетиленгліколю, пропіленгліколь, диметиловий ефір дипропіленгліколю, діетиленгліколь, дипропіленгліколь	0-80
Буферний агент	дигідрат цитрату натрію, борна кислота, моносодієвий фосфат, монофосфат, двоосновний гептагідрат фосфату натрію, одноосновний монофосфат фосфату натрію	0-2
Речовину, що регулює тонічність	Гліцерин, еритритол, манітол, хлорид калію, хлорид натрію,	0-3
Солюбілізатор	Циклодекстрин, α-цикл о декстрин, β-циклодекстрин, γ-циклодекстрин, гідроксипропіл-β-циклодекстрин, сульфоніловий ефір-β-циклодекстрину (Captisol®)	0-10
Пом'якшуючий агент	натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, метилцелюлоза, полівініловий спирт, повідон, гліцерин, пропіленгліколь, ПЕГ 300, ПЕГ 400	0-10
Консервант	бензалконію хлорид, PURITE® та інші офтальмологічні консерванти	0-2,0
Пластифікатор	силіконові масла, ізостеариловий спирт, цетиловий спирт, гліцерин	0-5,0

Продовження Таблиці 1

Окклюзійний агент	силіконові масла, вазелін, віск	0-80
Плівкоутворювач	акрилат/октилакриламідний співполімер, полі(етилакрилат, метилметакрилат), хітозан, полівініловий спирт, поліізобутилен, полівінілпіролідон-вінілацетатний співполімер, силіконова смола, полівінілпіролідон, інші полімерні плівки тривалого вивільнення	0-10
Гідрофільний наповнювач	вода	0-99

Емульсії розкритих композицій можуть стабілізуватись застосуванням одного або більше поліелектролітів з сімейства перехресно зшитих поліакрилатів, таких як карбомери та REMULEN® (Lubrizol). Пемулени - це високомолекулярні співполімери акрилової кислоти і алкілметакрилату, перехресно зшитого з аліловими етерами пентаеритритолу. Вони містять не менше ніж приблизно 52 % і не більше ніж приблизно 62 % карбоксильних груп. В'язкість нейтралізованої 1,0 % водної дисперсії складає від приблизно 9,500 до приблизно 26,500 сантипуаз. Додаткові емульгатори включають полісорбат-80, POE-40-стеарат, полісорбат-20, полісорбат-40, полісорбат-60 та їх комбінації в кількості від приблизно 0 % до приблизно 4 % або від приблизно 0,01 до приблизно 2,0 % за вагою композиції, але не обмежуються переліченим.

В деяких варіантах здійснення цього винаходу композиція містить ліпофільні наповнювачі, такі як, наприклад, касторова олія, сквален, моноетиловий ефір діетиленгліколю, пропіленгліколь, ізостеарилізостеарат, ізопропілміристат, диметиловий ефір дипропіленгліколю, діетиленгліколь, дипропіленгліколь, мінеральне масло, силіконове масло, каприлові/капрієві тригліцериди, цетилові спирти, стерілові спирти та їх комбінації. Ліпофільні наповнювачі можуть бути присутніми в кількості від приблизно 0 % до приблизно 85 %, або від приблизно 1 % до приблизно 50 %, або від приблизно 2 % до приблизно 15 % композиції за вагою.

Розкриті композиції можуть містити нейтралізуючий агент, такий як гідроксид натрію і органічні основи, в кількості від приблизно 0 до приблизно 2,5 % за вагою композиції.

В певних варіантах здійснення цього винаходу композиція може включати пом'якшуючий агент, такий як натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, метилцелюлоза, полівініловий спирт, повідон, гліцерин, пропіленгліколь, ПЕГ 300, ПЕГ 400 та їх комбінації. Пом'якшуючий агент може бути присутнім в кількості від приблизно 0 до приблизно 10 % або приблизно 2 %, 5 %, 7 % або 9 % за вагою композиції.

В деяких варіантах здійснення цього винаходу композиція містить речовину, що регулює тонічність, таку як хлорид натрію, гліцерин, манітол, хлорид калію, еритритол та їх комбінації, в кількості від приблизно 0 до приблизно 4 % або від приблизно 0,01 % до приблизно 3 % за вагою композиції.

В деяких варіантах здійснення цього винаходу композиція може включати один або більше буферних агентів. Придатні буферні агенти включають фосфати, цитрати, ацетати, борати та їх комбінації, але не обмежуються переліченим. Кількість використаного буферного компонента повинна бути достатньою для підтримання рН композиції на рівні від приблизно 6 до приблизно 8, або від приблизно 6,5 до приблизно 7,5. В певних варіантах здійснення цього винаходу буфер присутній в кількості від приблизно 0 до приблизно 2,0 % за вагою композиції.

В певних варіантах здійснення цього винаходу композиція включає загущувач або агент в'язкості. Агент в'язкості може бути вибраним з групи, що складається з карбомеру, карбоксиметилцелюлози натрію, метилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, полівінілового спирту, ксантанової смоли та їх комбінації. Агент в'язкості може бути присутнім в кількості від приблизно 0 % до приблизно 4 % або від приблизно 0,01 % до приблизно 3,0 % за вагою композиції.

В певних варіантах здійснення цього винаходу композиція включає солюбілізатор або агент, що підвищує розчинність. Солюбілізатор або агент, що підвищує розчинність, може бути вибраним з групи, що складається з циклодекстрину, α -циклодекстрину, β -циклодекстрину, γ -циклодекстрину, гідроксипропіл- β -циклодекстрину, сульфобутилового етеру β -циклодекстрину (Captisol®) та їх комбінації. Солюбілізатор або агент, що підвищує розчинність, можуть бути присутніми в кількості від приблизно 0 % до приблизно 10 %. В деяких варіантах здійснення

цього винаходу солюбілізатор або агент, що підвищує розчинність, можуть бути присутніми в кількості від приблизно 0,01 % до приблизно 7,0 %. В деяких варіантах здійснення цього винаходу солюбілізатор або агент, що підвищує розчинність, можуть бути присутніми в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 4 % за вагою композиції.

5 Композицію можна вводити місцево як розчин (тобто, краплі), крем, мазь, плівку або подібне. Композицію можна вводити в ліве око, в праве око або в обидва ока. Коли композицію вводять як розчин, то краплина розчину буде легко розповсюджуватись після контакту з слюзовою рідиною.

10 Композиції згідно з даним описом, або застосовані в даному описі, можуть включати один або більше інших компонентів в кількостях, ефективних для забезпечення однієї або більше корисних властивостей та/або переваг. Наприклад, хоча дані композиції можуть по суті не містити консервуючих компонентів, в інших варіантах здійснення цього винаходу ці композиції включають ефективні кількості консервуючих компонентів. Приклади таких консервуючих компонентів включають PURITE® (Allergan, Irvine, CA), четвертинні амонієві консерванти, такі як бензалконію хлорид ("BAC" або "BAK") або поліоксамер; бігуанідбігуанідні консерванти, такі як полігексаметилену бігуанідбігуанідит (PHMB); метил- і етилпарабени; гексетидин; хлоритні компоненти, такі як стабілізований діоксид хлору, хлорити металів і подібне; інші офтальмологічно прийнятні консерванти та їх суміші, не обмежуючись переліченими. Концентрація консервуючого компонента, якщо він взагалі присутній в таких композиціях, є концентрацією, ефективною для консервування композиції, і (залежно від природи використаного конкретного консерванта) здебільшого і звично складає від 0 % до приблизно 4,0 % за об'ємом або від приблизно 0,1 % до приблизно 2,0 % за об'ємом композиції.

20 В певних варіантах здійснення цього винаходу композиція може бути плівкою, такою як оклюзійна плівка або плівка довготривалого вивільнення. Також задумані рідини, які при висиханні утворюють плівку. При застосуванні плівок вони будуть мати розмір принаймні приблизно 0,5 мм × 0,5 мм, здебільшого приблизно 3-10 мм × 5-10 мм товщиною приблизно 0,1-1,0 мм для зручності застосування. Розмір і форма плівки можуть бути використані для контролю за швидкістю вивільнення. Такі композиції можуть містити один або більше плівкоутворюючих агентів, таких як акрилат/октилакриламідний співполімер, полі(етилакрилат, метилметакрилат), хітозан, полівініловий спирт, поліізобутилен, полівінілпіролідон-вінілацетатний співполімер, силіконова смола, полівінілпіролідон, інші полімерні плівки тривалого вивільнення та їх комбінації. Плівкоутворюючий агент може бути присутнім в кількості від приблизно 0 % до приблизно 10 % за вагою композиції.

30 Частота, тривалість і дозування застосування визначаються лікарем. Дозування може змінюватись залежно від дозованої форми. Коли композиція є розчином, то, наприклад, 1, 2, 3 або більше крапель на ділянку ока можуть бути введені за одне застосування. Частота застосування може складати один або більше разів на день (така як один, два, три, чотири або більше разів на день), раз на два тижні та/або раз на місяць. Тривалість застосування може продовжуватись доти, доки не зникне хворобливий стан, який лікують, тобто, доки один або 40 більше симптомів офтальмологічного захворювання не зменшаться або не зникнуть. Відповідно, композиція може вводитись протягом годин, днів, тижнів, місяців або років.

Вважається, що симптом є ослабленим, якщо він попереджений, знижений або усунений. Симптом є попередженим у пацієнта, який відчуває конкретний симптом при офтальмологічному хворобливому стані (або якщо пацієнти, які перебувають в аналогічному стані, зазвичай відчувають конкретний симптом), якщо пацієнт не відчуває повернення симптому після застосування розкритої композиції. Вважається, що зниження симптому досягається, якщо у пацієнта спостерігається 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, 75 %, 90 % або більш високе зниження тяжкості або тривалості одного або більше симптомів, асоційованих з офтальмологічним хворобливим станом. Усунення одного або більше симптомів, асоційованих з офтальмологічним хворобливим станом, досягається тоді, коли у пацієнта він зникає або по суті зникає.

Деякі варіанти здійснення розкритих композицій включають місцевий анестетик, який може бути вибраним з групи амбукаїну, амоланону, амілокаїну, беноксинату, бензокаїну, бетоксикаїну, біфенаміну, бупівакаїну, бутакаїну, бутамбену, бутанилікаїну, бутетаміну, 55 бутоксикаїну, картикаїну, хлоропрокаїну, кокаетилену, кокаїну, циклометикаїну, дибукаїну, диметизоквіну, диметоккаїну, диперодону, дициклоніну, екгонідину, екгоніну, етилхлориду, етидокаїну, β-еукаїну, еупроцину, фенолкоміну, формокаїну, гексилкаїну, гідрокситетракаїну, ізобутилу р-амінобензоату, мезилату лейцинокану, левоксадролу, лідокаїну, мепівакаїну, меприлкаїну, метабутоксикаїну, метилхлориду, миртекаїну, наепаїну, октакаїну, ортокаїну, оксесазаїну, паретоксикаїну, фенакаїну, фенолу, піперокаїну, піридокаїну, полідоканолу, 60

прамоксину, прилокаїну, прокаїну, пропанокаїну, пропаракаїну, пропипокаїну, пропоксикаїну, псевдокаїну, пірокаїну, ропивакаїну, саліцилового спирту, тетракаїну, толікаїну, тримекаїну, золамину та їх солей. Концентрація місцевого анестетика в композиціях, описаних в даній заявці, може бути терапевтично ефективною - достатньою для забезпечення терапевтичної користі без завдання шкоди пацієнтові.

Композиції можуть додатково містити офтальмологічно прийнятний протизапальний агент, такий як нестероїдний протизапальний лікарський засіб (NSAID), в кількості, ефективній для зниження запалення в оці. Необмежуючі приклади включають агенти, які інгібують фермент циклооксигенази(COX)-1 та/або -2, включаючи пропіонової кислоти, такі як напроксен, флубіпрофен, оксапрозин, ібупрофен, кетопрофен, фенпрофен; кеторолаку трометамін; похідні саліцилової кислоти, такі як суліндак, індометацин та етодолак; фенілоцтової кислоти, такі як диклофенак, бромфенак і супрофен; арилацетатні проліки, такі як непафенак і амфенак; саліцилові кислотити, такі як аспірин, сальсалат, дифлунісал, трисаліцилат холіну магнію (CMT); похідні пара-амінофенолу, такі як ацетамінофен; нафтилалканони, такі як набуметон; похідні енольної кислоти, такі як піроксикам і мелоксикам; феманати, такі як мефенамінова кислота, меклофенамат і флуфенамова кислота; піролоцтові кислоти, такі як толметин; піразолони, такі як фенілбутазон; селективні інгібітори COX-2, такі як селекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, еторикоксиб і луарикоксиб, включаючи всі їхні ефіри і фармацевтично прийнятні солі, проте не обмежуючись переліченими. Стероїдний протизапальний агент також може бути включеним в певні варіанти здійснення цього винаходу і може включати гідрокортизон, кортизон, преднізолон і преднізон, не обмежуючись переліченим.

Антимікробні агенти, придатні для використання в розкритих композиціях, включають антибіотикти, такі як аміноглікозиди, такі як гентаміцин, канаміцин, неоміцин і ванкоміцин; амфеніколи, такі як хлорамфенікол; цефалоспорины, такі як цефазолін HCl; пеніциліни, такі як ампіцилін, пеніцилін, карбеніцилін, оксцилін, метицилін; лінкосаміди, такі як лінкоміцин; поліпептидні антибіотики, такі як полиміксин і бацитрацин; тетрацикліни, такі як тетрациклін; хінолони, такі як ципрофлоксацин і так далі; сульфонаміди, такі як хлорамін Т; і сульфони, такі як гідрофільна сульфанілова кислота; а також противірусні засоби, наприклад, ацикловір, ганцикловір, відарабін, азидотимідин, дідеоксиінозин та дідеоксицитозин, але не обмежуються переліченим. Також в даній заявці передбачені протигрибкові агенти і будь-які інші офтальмологічно придатні протимікробні речовини.

В Таблицях 2, 3 і 4 наведені необмежуючі приклади очних крапель, кремів і плівкових лікарських засобів, відповідно.

Таблиця 2

інгредієнт	функція	% ваг/ваг
тестостерон	активний агент	0,03
касторова олія	ліпофільний наповнювач	2,0
RemulenTR-1	емульгатор	0,15
полісорбат 80	емульгатор	0,1
гідроксид натрію	нейтралізуючий агент	QS pH 7,3
гліцерин	пом'якшуючий агент/агент тонічності	1,0
манітол	агент тонічності	2,0
PURITE®	консервант	0,01
вода	гідрофільний наповнювач	QS 100

Таблиця 3

інгредієнт	функція	% ваг/ваг
тестостерон	активний агент	0,05
сквален	ліпофільний наповнювач	12,0
моноетиловий ефір діетиленгліколю	ліпофільний наповнювач	3,0
PemulenTR-1	емульгатор	0,1
Polsorbate 80	емульгатор	0,1
карбомер	загущувач	0,1
гідроксид натрію	нейтралізуючий агент	QS pH 6,5
PURITE®	консервант	0,01
вода	гідрофільний наповнювач	QS100

Таблиця 4

інгредієнт	функція	% ваг/ваг
тестостерон	активний агент	0,05
сквален	ліпофільний наповнювач	10
моноетиловий ефір діетиленгліколю	ліпофільний наповнювач	10
Pemulen TR-2	емульгатор	0,2
гліцерин	пластифікатор	4,0
ізостеариловий спирт	пластифікатор	1,0
акрилат/октилакриламідний співполімер	плівкоутворювач	2,5
карбомер	загущувач	0,1
гідроксид натрію	нейтралізуючий агент	QS pH 6,5
PURITE®	консервант	0,01
вода	гідрофільний наповнювач	QS 100

В Таблицях 5 і 6 наведені додаткові необмежуючі приклади лікарських засобів, передбачених практичним застосуванням винаходу.

Таблиця 5

Інгредієнт	Марка	лікарський засіб А	лікарський засіб В
тестостерон	USP, PhEur	0,02	0,03
касторова олія	USP, PhEur	0,25	0,5
Polyoxyl 40 стеарат	NF, PhEur	0,25	0,5
Полісорбат 80	USP, PhEur	0,25	0,5
сульфобутиловий етер-β-циклодекстрину (Captisol®)		0,25	0,3
гліцерин	USP, PhEur	1,5	1,5
карбомерний співполімер типу А (Pemulen™ TR2)	NF	0,1	0,1
борна кислота	NF	0,6	0,6
гідроксид натрію	USP, PhEur	q.s до pH 7,4	q.s до pH 7,4
вода очищена	USP, PhEur	qs	qs

Таблиця 6

	C	D	E	F	G
Інгредієнт	% (ваг/ваг)	% (ваг/ваг)	% (ваг/ваг)	% (ваг/ваг)	% (ваг/ваг)
тестостерон	0,01	0,02	0,03	0,1	0,3
касторова олія	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
лоліюксил-40-стеарат	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Полісорбат 80	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
сульфобутиловий етер- β -циклодекстрину (Captisol®)	0,12	0,25	0,36	1,25	3.75
гліцерин	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0
карбомеровий співполімер типу A (Pemulen™ TR2)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
борна кислота	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
гідроксид натрію	Q.S до pH 7,4	Q.S до pH 7,4	Q.S до pH 7,4	Q.S до pH 7,4	Q.S до pH 7,4
вода очищена	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

ПРИКЛАД 1 Приклад лікування

- 5 Чоловік, 50 років, спостерігалось почервоніння, запалення та подразнення очей. Діагностований блефарит, лікувався композицією, розкритою в Таблиці 2. Через 3 дні симптоми ослабли, а через 1 тиждень лікування симптоми зникли.

ПРИКЛАД 2

Приклад альтернативного лікування

- 10 Жінка в постклімактеричному періоді, 55 років, спостерігалось постійне подразнення, почервоніння та скупчення гною в очах. Діагностували блефарит, лікувалась композицією, розкритою в Таблиці 3. Через 2 дні вона відчувала зниження подразнення та почервоніння, а протягом 1 тижня відчувала повне припинення симптомів.

ПРИКЛАД 3

Приклад альтернативного лікування

- 15 Чоловік, 47 років, діагностований блефарит. Він лікувався композицією, розкритою в Таблиці 4 протягом 2 тижнів і відчув зникнення всіх симптомів, пов'язаних з захворюванням.

- Вважається, що всі числа, що виражають кількості інгредієнтів, властивостей, таких як молекулярна вага, умов реакції тощо, використані в описі винаходу та в формулі, модифікуються у всіх випадках за допомогою терміну "приблизно", якщо не вказане інше. Відповідно, якщо не вказане протилежне, то числові параметри, викладені в описі та прикладеній формулі, є апроксимаціями, які можуть змінюватись залежно від бажаних властивостей, які хочуть одержати за допомогою цього винаходу. На крайній випадок, без обмеження застосування теорії еквівалентів до обсягу формули, кожний числовий параметр повинен, принаймні, тлумачитись з врахуванням основного числа, підтвердженого прикладами та з застосуванням звичайних методів округлення. Не дивлячись на те, що числові діапазони і параметри, які пропонують широкий обсяг винаходу, є апроксимаціями, про числові значення, викладені в конкретних прикладах, повідомляють максимально точно. Проте, будь-яке числове значення невід'ємно містить певні помилки, що обов'язково виникають внаслідок стандартного відхилення, присутнього у відповідних тестуючих вимірюваннях.

- 30 Форма однини включає посилання на форму множини, якщо з контексту чітко не випливає інше. Перерахування діапазонів числових значень в даній заявці призначене для посилання на кожне окреме значення, що охоплюється діапазоном. Якщо в даній заявці не вказане інше, то кожне одиничне значення включене в опис винаходу, так ніби воно індивідуально тут вказане. Всі способи, описані в даній заявці, можуть виконуватись в будь-якому придатному режимі, якщо не вказане інше і це явно не протирічить контексту даної заявки. Використання будь-якого або всіх прикладів, або мовних ілюстрацій (наприклад, "такий як"), передбачених в даному документі, призначене лише для кращого роз'яснення винаходу, а не для обмеження обсягу винаходу або ж формули. Жодне з формулювань в описі винаходу не повинно тлумачитись як вказівка на який-небудь незаявлений елемент, необхідний для практичного використання цього винаходу.

Групування альтернативних елементів або варіантів здійснення винаходу, розкритих в цій заявці, не повинно тлумачитись як обмеження. Представник кожної групи може розглядатись і заявлятися окремо або в комбінації з іншими представниками групи або іншими елементами,

знайденими в даній заявці. Передбачається, що один або більше представників групи можуть бути включеними до або видаленими з групи з міркувань переваг та/або патентоздатності. Коли відбувається будь-яке таке включення або видалення, то вважається, що опис винаходу містить модифіковану групу, і тим самим відповідає письмовому опису всіх груп формули Маркуша, використаних в прикладеній формулі винаходу.

В даній заявці описані певні варіанти здійснення цього винаходу. Безумовно, зміни в цих описаних варіантах здійснення винаходу стануть очевидними для фахівця після прочитання вищевикладеного опису. Винахідник очікує, що фахівці будуть використовувати такі зміни відповідно до обставин, а винахідники матимуть намір застосувати винахід в інший спосіб, ніж описано в даній заявці. Відповідно, цей винахід включає всі модифікації та еквіваленти об'єкта винаходу, перераховані в прикладеній формулі, згідно з діючим законодавством. Крім цього, будь-яка комбінація вищевислованих елементів у всіх можливих їхніх варіаціях охоплюється винаходом, якщо інше не зазначене в даній заявці або явним чином не протирічить її контексту.

Специфічні варіанти здійснення винаходу, розкриті в даній заявці, можуть далі обмежуватись в формулі використанням термінів "складається з" або "по суті складається з". Коли застосовується в формулі, первинно поданій або в змінений, перехідний термін "складається з" виключає будь-який елемент, крок або інгредієнт не вказаний в формулі. Перехідний термін "по суті складається з" обмежує обсяг формули точно вказаними матеріалами або кроками і тими елементами, що суттєво не впливають на основні та нові характеристики. А відтак, в даному документі по суті або безпосередньо описані і доступні заявлені варіанти здійснення винаходу.

Насамкінець, зрозуміло, що варіанти здійснення винаходу, розкриті в даному документі, ілюструють принципи цього винаходу. Інші модифікації, які можуть застосовуватись, охоплюються обсягом винаходу. Таким чином, як приклад, але не з метою обмеження, альтернативні форми цього винаходу можуть застосовуватись згідно з доктриною даної заявки. Відповідно, цей винахід не обмежується тим, що точно показано та описано.

Специфічні варіанти здійснення винаходу, розкриті в даній заявці, можуть далі обмежуватись в формулі використанням термінів "складається з" або "по суті складається з". Коли застосовується в формулі, первинно поданій або в змінений, перехідний термін "складається з" виключає будь-який елемент, крок або інгредієнт не вказаний в формулі. Перехідний термін "по суті складається з" обмежує обсяг формули точно вказаними матеріалами або кроками і тими елементами, що суттєво не впливають на основні та нові характеристики. А відтак, в даному документі по суті або безпосередньо описані і доступні заявлені варіанти здійснення винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Офтальмологічна композиція для лікування блефариту, яка містить фізіологічно ефективну кількість андрогену, що є тестостероном, і касторову олію, при цьому вказана композиція придатна для місцевого застосування в області верхньої і/або нижньої повіки.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що тестостерон присутній в композиції від приблизно 0,01 ваг./ваг. % до приблизно 0,10 ваг./ваг. %.

3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що тестостерон присутній в композиції від приблизно 0,01 ваг./ваг. % до приблизно 0,05 ваг./ваг. %.

4. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що композиція вибрана з групи, яка складається з розчину, емульсії, суспензії, гелю, мазі, оклюзійної плівки та плівки довготривалого вивільнення.

5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить компонент, вибраний з групи, яка складається з загусника, нейтралізуючого агента, емульгатора, буферного агента, речовини, яка регулює тонічність, пом'якшувача, консерванту, пластифікатора, оклюзійного агента, плівкоутворювача та їх комбінації.

6. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить агент, вибраний з протизапального, протимікробного, болезаспокійливого, анестезуючого агента або мастила та їх комбінації.

7. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить агент, що підвищує розчинність.

8. Спосіб лікування блефариту, що включає введення ефективної кількості офтальмологічної композиції, яка містить фізіологічно активну кількість андрогену, що є тестостероном, і касторову олію, при цьому вказана композиція придатна для місцевого застосування в області верхньої і/або нижньої повіки і здатна щонайменше полегшити один із симптомів блефариту.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що композиція вибрана з групи, яка складається з розчину, емульсії, суспензії, гелю, мазі, оклюзійної плівки та плівки довготривалого вивільнення.
10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що композиція містить додатковий компонент, вибраний з групи, яка складається із загусника, нейтралізуючого агента, емульгатора, 5 буферного агента, речовини, яка регулює тонічність, пом'якшувача, консерванту, пластифікатора, оклюзійного агента, плівкоутворювача та їх комбінації.
11. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що включає застосування додаткового агента, вибраного з групи, яка складається з протизапального, протимікробного, болезаспокійливого, анестезуючого, змашуючого агента, заспокійливого і їх комбінації.
- 10 12. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що симптоми, асоційовані з блефаритом, попереджують.
13. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що симптоми, асоційовані з блефаритом, знижуються.
14. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що симптоми, асоційовані з блефаритом, 15 усуваються.
15. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що введення повторюють доти, доки один або більше симптомів блефариту не знизяться.
16. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що застосування повторюють доти, доки один або 20 більше симптомів блефариту не усунуться.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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