



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113434

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 12705	(72) Винахідник(и):	Девіс Джеймс У. (US), Кетелсон Говард Аллен (US), Кемпбелл Елейн Е. (US), Мідовс Девід Л. (US), Рангараджан Рекха (US)
(22) Дата подання заявки:	03.05.2013	(73) Власник(и):	АЛКОН РІСЕРЧ, ЛТД., 6201 South Freeway, Fort Worth, Texas 76134, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.01.2017	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/642,901	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2010/087550 A1, 08.04.2010 US 2007/128156 A1, 07.06.2007 US 2009/270345 A1, 29.10.2009 US 2011/275593 A1, 10.11.2011 JP H09 227 385 A, 02.09.1997
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.05.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.01.2015, Бюл.№ 1		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.01.2017, Бюл.№ 2		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/039487, 03.05.2013		

## (54) ОФТАЛЬМОЛОГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ З ПОЛІПШЕНИМ ЗАХИСТОМ ВІД ЗНЕВОДНЮВАННЯ Й УТРИМАННЯМ

## (57) Реферат:

Даний винахід належить до композицій штучних сліз і до офтальмологічних композицій, які підходять для доставки лікарських засобів. Відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу, композиції містять полімер галактоманану, такий як гуар або гідроксипропілгуар, гіалуронову кислоту, і цис-діол, такий як сорбітол. Відповідно до переважного варіанта реалізації даного винаходу, композиції також містять сполуку борату.

UA 113434 C2



# ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА РОДИННУ ЗАЯВКУ

Дана заявка претендує на пріоритет згідно §119 розділу 35 Зводу законів США на підставі попередньої заявки на патент США № 61/642901, поданої 4 травня 2012 р., зміст якої повністю включено в дану заявку за допомогою посилання.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до композицій штучних сліз і композицій для доставки офтальмологічних лікарських засобів, і більш конкретно до композицій, що містять галактоманнан, такий як гуар, гіалуронову кислоту та цис-діол.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Офтальмологічні композиції для місцевого застосування, і зокрема композиції штучних сліз, містять сполуки, які змазують та захищають поверхню ока. У випадку розладів, пов'язаних із сухістю очей, композиції штучних сліз можуть запобігти таким симптомам, як біль і дискомфорт, і можуть запобігти біoadгезії й ушкодженню тканин, викликаного тертям. Доступна велика кількість потенційних сполук, які є придатними як змазувальні матеріали та засоби для захисту поверхні ока. Наприклад, деякі продукти штучних сліз, наявні в продажі, містять натуральні полімери, такі як галактоманнани. Інші змазувальні агенти та засоби для захисту поверхні ока включають, наприклад, карбоксиметилцелюлозу, глюкоманнан, гліцерин і гідроксипропілметилцелюлозу.

Як відзначено вище, в офтальмологічних композиціях, описаних раніше, використовують сполуки галактоманнану, такі як гуар. У патенті США № 6403609 автора Asgharian з назвою винаходу "Офтальмологічні композиції, які містять полімери галактоманнану та борат" ("Ophthalmic compositions containing galactomannan polymers and borate"), описані такі системи, і зміст зазначеного патенту повністю включено в дану заявку за допомогою посилання.

Незважаючи на те, що існуючі композиції штучних сліз мають деякий успіх, проблеми в лікуванні сухості ока, проте, залишаються. Поряд із тим, що застосування замінників сліз є тимчасово ефективним, у цілому необхідне повторне застосування під час пильнування пацієнта. Пацієнтам нерідко доводиться наносити розчин штучних сліз від десяти до двадцяти разів протягом дня. Ця дія є не тільки обтяжною та трудомісткою, але також потенційно дуже дорогою. Минаючи симптоми сухості ока, пов'язані з рефракційною хірургією, як повідомлялося, у деяких випадках тривають від шести тижнів до шести місяців або більше після операції.

## КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до офтальмологічних композицій від сухості очей, які містять гуар і гіалуронову кислоту. У композиціях також присутній цис-діол, такий як сорбітол або пропіленгліколь. У деяких варіантах реалізації даного винаходу в композиції також присутня сполука борату. Композиції згідно з даним винаходом забезпечують поліпшені характеристики захисту від зневоднювання та характеристики утримання. Композиції згідно з даним винаходом також підходять як носій для доставки лікарських засобів при застосуванні офтальмологічних терапевтичних засобів.

Авторами даного винаходу виявлено, що сполучення гуару та гіалуронової кислоти демонструє синергетичний ефект відносно захисту від зневоднювання й утримання на поверхні ока у порівнянні з композиціями, які містять тільки один із зазначених полімерів.

Більше того, композиції згідно з даним винаходом продемонстрували поліпшену стабільність при впливі підвищених температур, таких як температури, які зустрічаються в ході процесів стерилізації, таких як автоклавування.

У вищевикладеному короткому описі широко описані ознаки та технічні переваги деяких варіантів реалізації даного винаходу. Додаткові ознаки та технічні переваги описані в докладному описі винаходу, який слідує далі.

## КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Більш повне розуміння даного винаходу і його переваг може бути отримано, посилаючись на наступний опис, який варто розглядати разом із фігурами на прикладених кресленнях, на яких однакові посилальні номери означають однакові ознаки та де:

На Фігурі 1 представлена гістограма порівняння характеристики зневоднювання композиції, яка містить як гідроксипропілгуар, так і гіалуронову кислоту, з композиціями, які містять або гідроксипропілгуар, або гіалуронову кислоту;

На Фігурі 2 представлена гістограма порівняння характеристики утримання композиції, яка містить гідроксипропілгуар і гіалуронову кислоту, з композиціями, які містять тільки гідроксипропілгуар і гіалуронову кислоту;

На Фігурі 3 представлена гістограма порівняння утримання флуоресцентно-мічених полімерних композицій; і

На Фігурі 4 представлена гістограма порівняння утримання композиції, яка містить гідроксипропілгуар/гіалуронову кислоту з композицією, яка містить гіалуронову кислоту/карбоксиметилцелюлозу.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Композиції згідно з даним винаходом містять галактоманнан, такий як гуар, гіалуронову кислоту та цис-діол. Типи галактоманнанів, які можна застосовувати в даному винаході, зазвичай одержують з гуарової камеді, камеді річкового дерева та

камеді тари. У даному документі термін "галактоманнан" відноситься до полісахаридів, отриманих із вищевказаних природних камедей або аналогічних природних або синтетичних камедей, які містять залишки маннози або галактози або обидві зазначені групи в якості основних структурних компонентів. Переважні галактоманнани згідно з даним винаходом складаються з лінійних ланцюжків (1-4)-  $\beta$ -D-маннопіранозильних фрагментів і  $\alpha$ -D-галактопіранозильних фрагментів, з'єднаних (1-6)-зв'язками. У переважних галактоманнанах відношення D-галактози до D-маннози варіюється, але зазвичай становить від приблизно 1:2 до 1:4. Галактоманнани, які мають співвідношення D-галактоза:D-манноза приблизно 1:2, є найбільш переважними. Крім того, у визначення "галактоманнан" також включені інші хімічно модифіковані варіації полісахаридів. Наприклад, у галактоманнанах згідно з даним винаходом можна виробити гідроксіетил, гідроксипропіл і карбоксиметилгідроксипропіл заміщення. Неіонні варіації галактоманнанів, такі як варіації, що містять алкокси й алкіл (C1-C6) групи, є особливо переважними, коли необхідне одержання м'якого гелю (наприклад, гідроксипропіл заміщення). Замісники в гідроксильних положеннях, що не є цис положеннями, є найбільш переважними. Прикладом неіонного заміщення в галактоманнані згідно з даним винаходом є гідроксипропілгуар із молярним заміщенням приблизно 0,4. У галактоманнанах також можна зробити аніонні заміщення. Аніонне заміщення є особливо переважним, коли необхідне одержання сильно реагуючих гелів. Галактоманнан, як правило, є присутнім у композиції згідно з даним винаходом в концентрації від приблизно 0,025 до приблизно 0,8 мас/об. %, переважно від приблизно 0,1 мас/об. % до приблизно 0,2 мас/об. %, і більше переважно від приблизно 0,17 до приблизно 0,18 мас/об. %. Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу, гідроксипропілгуар є присутнім у концентрації приблизно 0,175 мас/об. %. Переважні галактоманнани згідно з даним винаходом являють собою гуар і гідроксипропілгуар. Гідроксипропілгуар є особливо переважним.

Глікозаміноглікани, такі як гіалуронові кислоти, являють собою негативно заряджені молекули. Гіалуронові кислоти являють собою нессульфатовані глікозаміноглікани, що складаються з повторюваних дисахаридних фрагментів N-ацетилглюкозаміну (GlcNAc) і глюкуронової кислоти (GlcUA), з'єднаних між собою за допомогою бета-1,4, і бета-1,3 глікозидних зв'язків, що чергуються. Гіалуронові кислоти також відомі як гіалуронан, гіалуронат або ГК (HA). У даному документі термін гіалуронові кислоти також включає сольові форми гіалуронові кислоти, такі як гіалуронат натрію. Композиції згідно з даним винаходом включають від приблизно 0,05 до приблизно 0,5 мас/об. % гіалуронові кислоти. Відповідно до переважного варіанта реалізації даного винаходу, гіалуронові кислоти присутні в концентрації від приблизно 0,1 до приблизно 0,2 мас/об. %, і більше переважно в концентрації від приблизно 0,13 до 0,17 мас/об. %. Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу, гіалуронат натрію присутній у концентрації приблизно 0,15 мас/об. %. Переважною гіалуроновою кислотою є гіалуронат натрію. Молекулярна маса гіалуронові кислоти, що застосовується в композиціях згідно з даним винаходом, може варіюватися, але, як правило, становить від 0,5 до 2,0 млн Дальтон. Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу, гіалуронові кислоти мають молекулярну масу від 900000 до 1 млн Дальтон. Відповідно до іншого варіанта реалізації даного винаходу, гіалуронові кислоти мають молекулярну масу від 1,9 до 2,0 млн Дальтон.

Цис-діольні сполуки, які можна застосовувати відповідно до варіантів реалізації даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, гідрофільні вуглеводи, такі як сорбітол або маннітол, які містять цис-діольні групи (гідроксильні групи, приєднані до сусідніх атомів вуглецю). Переважні цис-діольні сполуки згідно з даним винаходом включають поліетиленгліколи, поліпропіленгліколи та блок-співполімери поліетиленоксиду-полібутиленоксиду. Особливо переважними цис-діольними сполуками є сорбітол і маннітол. Цис-діольні сполуки присутні в композиціях згідно з даним винаходом в концентраціях від приблизно 0,5 до 5,0 мас/об. %, і переважно присутні в концентрації від приблизно 1,0 до 2,0 мас/об. %. Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу, сорбітол є присутнім у концентрації приблизно 1,4 %. У цілому, молекулярна маса таких цис-діольних сполук перебуває в діапазоні від 400 г/моль до 5000000 г/моль.

За умови наявності в композиції згідно з даним винаходом, борат, як правило, є присутнім у концентрації від приблизно 0,1 до приблизно 1,8 мас/об. %. Відповідно до переважного варіанта реалізації даного винаходу, борат є присутнім у концентрації від 0,3 до 0,4 мас/об. %. Відповідно до одного варіанта реалізації даного винаходу, борна кислота присутня в

концентрації приблизно 0,35 мас/об. %. У даному документі термін "борат" відноситься до всіх фармацевтично прийнятних форм боратів, включаючи, але не обмежуючись ними, борну кислоту та борати лужних металів, такі як борат натрію та борат калію. Борна кислота є переважним боратом, який застосовують відповідно до варіантів реалізації даного винаходу.

Композиції згідно з даним винаходом можуть необов'язково містити одну або більше додаткових допоміжних речовин й/або один або більше додаткових активних інгредієнтів. Допоміжні речовини, які зазвичай застосовують у фармацевтичних композиціях, включають, але не обмежуються ними, пом'якшуючі агенти, агенти, що регулюють тонічність, консерванти, хелатуючі агенти, буферні агенти та поверхнево-активні речовини. Інші допоміжні речовини включають солюбілізуючі агенти, стабілізуючі агенти, агенти, що підсилюють комфорт, полімери, пом'якшуючі речовини, рН-регулюючі агенти та/або змазувальні речовини. У композиціях згідно з даним винаходом можна застосовувати будь-яку з множини допоміжних речовин, включаючи воду, суміші води та розчинників, які змішують з водою, таких як C1-C7-алканоли, рослинні олії або мінеральні олії, які містять від 0,5 до 5 % нетоксичних полімерів, розчинних у воді, природні продукти, такі як альгірати, пектини, трагакантова камедь, камедь карайї, ксантанова камедь, каррагенін, агар й аравійська камедь, похідні крохмалю, такі як ацетат крохмалю та гідроксипропілкрохмаль, а також інші синтетичні продукти, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, полівінілметиловий ефір, поліетиленоксид, переважно поперечно зшита поліакрилова кислота та суміші цих продуктів.

Пом'якшуючі агенти, які застосовують відповідно до варіантів реалізації даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, гліцерин, полівінілпіролідон, поліетиленоксид, поліетиленгліколь, пропіленгліколь та поліакрилову кислоту. Особливо переважними пом'якшуючими агентами є пропіленгліколь та поліетиленгліколь 400.

Придатні агенти, що регулюють тонічність, включають, але не обмежуються ними, маннітол, хлорид натрію, гліцерин та їм подібні. Придатні буферні агенти включають, але не обмежуються ними, фосфати, ацетати та їм подібні, і аміноспирти, такі як 2-аміно-2-метил-1-пропанол (AMP). Придатні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються ними, іонні та неіонні поверхнево-активні речовини, у той час як переважними є неіонні поверхнево-активні речовини, RLM-100, POE 20 цетилстеарилові ефіри, такі як Procol® CS20 і полоксамери, такі як Pluronic® F68.

Композиції, наведені в даному документі, можуть містити один або більше консервантів. Приклади таких консервантів включають складний ефір п-гідроксибензойної кислоти, перборат натрію, хлорид натрію, спирти, такі як хлорбутанол, бензиловий спирт або фенілетанол, похідні гуанідину, такі як полігексаметиленбігуанід, перборат натрію, полікватерніум-1 або сорбінову кислоту. Відповідно до деяких варіантів реалізації даного винаходу, композиція може бути консервованою сама по собі, таким чином, необхідності в застосуванні консерванту немає.

Композиції згідно з даним винаходом являють собою офтальмологічно придатні композиції для застосування для очей пацієнта. Термін "водний" зазвичай означає водну композицію, в якій допоміжна речовина становить > 50 %, більше переважно > 75 % і, зокрема, > 90 % від маси води. Ці краплі можна наносити з ампули з однократною дозою, яка переважно може бути стерильною та, таким чином, робить бактеріостатичні компоненти композиції непотрібними. Крім того, краплі можна наносити з багатовдозової пляшки, яка переважно може містити пристрій, який витягає будь-який консервант із композиції при нанесенні, такі пристрої відомі в даній області.

Композиції згідно з даним винаходом переважно є ізотонічними або незначно гіпотонічними з метою боротьби з будь-якою гіпертонічністю сліз, яка викликана випаровуванням і/або хворобою. Агент, що регулює тонічність, може знадобитися для доведення осмоляльності композиції до рівня приблизно або близько 210-320 міліосмолей на кілограм (мОсм/кг). Композиції згідно з даним винаходом в цілому мають осмоляльність в інтервалі 220-320 мОсм/кг, і переважно мають осмоляльність в інтервалі 235-300 мОсм/кг. Офтальмологічні композиції в цілому готують у вигляді стерильних водних розчинів.

Композиції згідно з даним винаходом також можна застосовувати для введення фармацевтично активних сполук для лікування, наприклад, очних хвороб, таких як глаукома, дегенерація жовтої плями й очна інфекція. Такі сполуки включають, але не обмежуються ними, терапевтичні засоби для лікування глаукоми, знеболюючі, протизапальні та протиалергічні лікарські засоби та протимікробні засоби. Більш конкретні приклади фармацевтично активних

сполук включають бетаксол, тимолол, пілокарпін, інгібітори карбоангідази й простагландини; дофамінергічні антагоністи; післяопераційні протигіпертензивні засоби, такі як парааміноклонідин (Апраклонідин); протиінфекційні засоби, такі як ципрофлоксацин, моксифлоксацин і тобраміцин; нестероїдні та стероїдні протизапальні засоби, такі як напроксен, диклофенак, непафенак, супрофен, кеторолак, тетрагідрокортизол і дексаметазон; терапевтичні засоби для лікування сухості очей, такі як інгібітори PDE4; і протиалергічні лікарські засоби, такі як інгібітори H1/H4, інгібітори H4 й олопатадин.

Також припускають, що концентрації інгредієнтів, що містяться в композиції згідно з даним винаходом, можуть варіюватися. Зазвичай фахівцю в даній області буде зрозуміло, що ці концентрації можуть варіюватися залежно від додавання, заміщення та/або видалення інгредієнтів із даної композиції.

Переважаючі композиції одержують зі застосуванням буферної системи, яка підтримує pH композиції від приблизно 6,5 до приблизно 8,0. Переважними композиціями для місцевого застосування (зокрема, офтальмологічними композиціями для місцевого застосування, як відзначено вище) є композиції, які мають фізіологічне значення pH, що відповідає тканині, на яку композиція буде застосована або розподілена.

Відповідно до конкретних варіантів реалізації, композицію згідно з даним винаходом вводять один раз на день. Однак, ці композиції можуть бути також приготовлені для введення з будь-якою частотою, у тому числі один раз на тиждень, один раз кожні 5 днів, один раз кожні 3 дні, один раз кожні 2 дні, два рази на день, три рази на день, чотири рази на день, п'ять разів на день, шість разів на день, вісім разів на день, щогодини або з більшою частотою. Таку частоту дозування також підтримують протягом різної тривалості часу, залежно від схеми прийому терапевтичних засобів. Тривалість конкретної схеми прийому терапевтичних засобів може варіюватися від одноразового дозування до схеми прийому, що триває протягом декількох місяців або років. Фахівцю в даній області техніки добре відоме визначення схеми прийому терапевтичних засобів для конкретного симптому.

Наступні приклади представлені, щоб додатково проілюструвати вибрані варіанти реалізації даного винаходу.

#### ПРИКЛАД 1

Інгредієнт	% мас/об.
Гідроксипропілгуар	0,025 до 0,8
Гіалуронат натрію	0,13 до 0,17
Борна кислота	0,35
Сорбітол	1,4
ПЕГ 400	0,4
Едетат натрію	0,025
Пропіленгліколь	0,3
Хлорид калію	0,12
Хлорид натрію	0,1
Полікватерніум-1	0,001+10 % надлишок
2-аміно-2-метилпропанол	0,27
Гідроксид натрію/Хлористоводнева кислота	Необхідна кількість для досягнення pH 7,9
Очищена вода	Необхідна кількість для досягнення 100 %

#### ПРИКЛАД 2

Композиції згідно з даним винаходом, які містять гуар і гіалуронат, автоклавували при стандартних умовах. Як показано нижче в таблиці 1, композиція, яка містить сорбітол, має стабілізовану молекулярну масу в порівнянні з композицією, яка не містить сорбітол.

ТАБЛИЦЯ 1

Гіалуронат натрію	[ГК] порошок	[ГК] індивідуально	[ГК] зі сорбітолом
Вихідний (Порошок, $1 \times 10^6$ г/моль)	1,7 (PD=1,5)		-
Молекулярна маса до автоклава ( $1 \times 10^6$ г/моль)	-	1,9	1,9
		(PD=1,4)	(PD=1,5)
Молекулярна маса після автоклава ( $1 \times 10^6$ г/моль)	-	0,4 (PD=1,6)	1,4 (PD=1,3)
pH до автоклава	-	7,0	7,0
pH після автоклава	-	6,5	6,8
В'язкість при $0,1\text{с}^{-1}$ до автоклава	-	241	249
В'язкість при $10\text{с}^{-1}$ після автоклава	-	24	96

### ПРИКЛАД 3

- Здатність композицій згідно з даним винаходом захищати епітеліальні клітини людини від стресу через зневоднювання оцінювали в такий спосіб. Людські трансформовані епітеліальні клітини роговиці висівали в кількості  $0,09 \times 10^6$  клітин/мл на 48-ямкові планшети з колагеновим покриттям (BD Biosciences #35-4505) і вирощували до змикання моношару на середовищі EpiLife (Invitrogen #MEPI500CA), доповненою добавкою для росту роговиці людини (HCGS Invitrogen #S0095) протягом 48 годин. Клітини обробляли випробуваними розчинами протягом 30 хвилин при  $37^\circ\text{C}$ , потім однократно ополіскували (250 мкл) середовищем без добавки. Всі розчини обережно видаляли та клітини піддавали зневоднюванню при 45 % вологості,  $37^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин у камері для зневоднювання (Caron Environmental Chamber 6010 Series). Життєздатність клітин визначали, застосовуючи MTS-тест (Promega #G5421) для розрахунку % захисту щодо контрольного середовища. Оцінку втримання розчину на поверхні клітин проводили за допомогою зміненого вищевказаного експерименту зневоднювання, в якому виконували п'ять "ополіскувань середовищем" після 30-хвилинної інкубації досліджуваного розчину. Серед тестованих розчинів були присутні композиція, яка містить гідроксипропілгуар (ГПГ), композиція, яка містить гіалуронову кислоту (ГК) і композиція згідно з даним винаходом, яка містить як гідроксипропілгуар, так і гіалуронову кислоту (ГПГ/ГК).
- Як показано на Фігурі 1 й у Таблицях 2 і 3 нижче, композиція з двома полімерами (DPS composition) показала значно більший захист від зневоднювання, ніж розчин ГПГ або розчин ГК. Як показано на Фігурі 2 й у Таблиці 3, розчин ГПГ/ГК також продемонстрував більше утримання на епітеліальній поверхні, ніж розчин ГПГ або розчин ГК. Синергетичний ефект був відзначений стосовно захисту від зневоднювання та поведженню при утриманні на поверхні розчину ГПГ/ГК.

ТАБЛИЦЯ 2

Інгредієнт	Гідроксипропілгуар (ЛІГ) (% мас/об.)	Гіалуронова кислота (ГК) (% мас/об.)	Гідроксипропілгуар/ Гіалуронова кислота (ГПГ/ГК) (% мас/об.)
Гідроксипропілгуар	0,175	-	0,175
Гіалуронат натрію	-	0,15	0,15
Цитрат натрію, дигідрат	0,6	0,6	0,6
Сорбітол	1,4	1,4	1,4
Поліетиленгліколь 400	0,4	0,4	0,4
Пропіленгліколь	0,3	0,3	0,3
AMP-Ultra	0,27	0,27	0,27
Борна кислота	0,18	0,18	0,18
Борат натрію, декагідрат	0,262	0,262	0,262
Хлорид натрію	0,07	0,07	0,07
Динатрію едетат	0,025	0,025	0,025
Хлорид калію	0,12	0,12	0,12
Пол ікватерніум-1	0,001	0,001	0,001
pH	7,9	7,9	7,9
Очищена вода	Необхідна кількість	Необхідна кількість	Необхідна кількість
Захист від зневоднювання (%)	47±12	5±5	56±13 <sup>a</sup>
Захист за допомогою утримання (%)	36±12	5±9	43±12 <sup>b</sup>

<sup>a,b</sup>p < 0,05: Статистична значимість заснована на однобічному дисперсійному аналізі відносно індивідуально ГПГ і ГК.

ТАБЛИЦЯ 3

Інгредієнт	БУФЕРИЗОВАНИЙ БОРАТОМ	
	Гідроксипропілгуар (ГПГ) (% мас/об.)	Гідроксипропілгуар/ Гіалуронова кислота (ГПГ/ГК) (% мас/об.)
Гідроксипропілгуар	0,17	0,17
Гіалуронова кислота	-	0,15
Хлорид натрію	0,66	0,66
Фосфат натрію, двоосновний, безводний	-	-
Хлорид калію	-	-
Борна кислота	0,5	0,5
Борат натрію, декагідрат	0,052	0,052
Очищена вода	Необхідна кількість	Необхідна кількість
pH	7,5	7,5
Захист від зневоднювання (%)	64,8±7,0	77,0±6,2 <sup>e</sup>
Захист за допомогою утримання (%)	52,9±13,3	56,3±13,4 <sup>d</sup>

<sup>c,d</sup>p < 0,05: Статистична значимість заснована на однобічному дисперсійному аналізі відносно ГПГ індивідуально.

- 5 Середній час утримання композиції згідно з даним винаходом порівнювали з її окремими компонентами. Коротенько, декстран, мічений флуоресцеїном, з молекулярною масою приблизно 70 кДа (Molecular Probes, Eugene, Орегон) додавали до кожного випробуваного



- 5 складу в концентрації 0,1 мас/об. %. Для моніторингу ослаблення сигналу, що відповідає видаленню складів, застосовували скануючий флуорофотометр (Ocumetrics, Mountain View, Каліфорнія). Як показано на Фігурі 3 й у Таблиці 4 нижче, індивідуальне флуоресцентне мічення полімерних компонентів розчину ГПГ/ГК демонструє збільшення кількості полімеру, пов'язаного з епітеліальною поверхнею, коли полімери гідроксипропілгуар і гіалуронову кислоту застосовували в сполученні. На Фігурі 4 й у Таблиці 5 показано, що цей ефект поліпшеного утримання не був відзначений у складі з двома полімерами, який містить гіалуронову кислоту та карбоксиметилцелюлозу (ГК/КМЦ).

ТАБЛИЦЯ 4

Композиції	Флуоресцентна мітка	% залишкової флуоресценції
Гіалуронова кислота (ГК)	Натрію флуоресцеїн	5,46±1,46
Гідроксипропілгуар/Гіалуронова кислота (ГПГ/ГК)	Натрію флуоресцеїн	11,03±2,85 <sup>e</sup>
Гідроксипропілгуар (ГПГ)	Техаський червоний	8,58±2,69
Гідроксипропілгуар/Гіалуронова кислота (ГПГ/ГК)	Техаський червоний	11,60±3,96

<sup>e</sup>p <0,05: Статистична значимість заснована на однобічному дисперсійному аналізі відносно ГПГ індивідуально.

10

ТАБЛИЦЯ 5

Композиції	Флуоресцентна мітка	% залишкової флуоресценції
Гіалуронова кислота (ГК)	Натрію флуоресцеїн	3,25±0,91
Гідроксипропілгуар/Гіалуронова кислота (ГПГ/ГК)	Натрію флуоресцеїн	7,85±1,94 <sup>f</sup>
Гіалуронова кислота/Карбоксиметилцелюлоза (ГК/КМЦ)	Натрію флуоресцеїн	3,17±0,78

<sup>f</sup>p <0,05: Статистична значимість заснована на однобічному дисперсійному аналізі відносно ГК індивідуально та композицій ГК/КМЦ.

15

Як показано в Таблиці 6, в якій представлені дані у порівнянні властивостей захисту від зневоднювання та захисту за допомогою утримання композицій для сухості очей, наявних у продажі, які містять гіалуронову кислоту, композиція, яка містить ГПГ/ГК, продемонструвала значно більший захист від зневоднювання та захист за допомогою утримання відносно протестованих ГК-вмісних продуктів, наявних у продажі в цей момент.

ТАБЛИЦЯ 6

Склади	Захист від зневоднювання(%)	Захист за допомогою утримання(%)
Blink Tears	10±7	3±7
Blink Gel Tears	25±8	7±10
ГПГ/ГК	57±13 <sup>g</sup>	43±12 <sup>h</sup>

<sup>g,h</sup>p < 0,05: Статистична значимість заснована на однобічному дисперсійному аналізі відносно ГК-вмісних продуктів, наявних у продажі.

20

В Таблиці 7 представлені результати дослідження дозозалежного ефекту гіалуронової кислоти, в якому порівнювали захист від зневоднювання композицій з гіалуроновою кислотою індивідуально з композиціями, які містять гіалуронову кислоту та гідроксипропілгуар.

ТАБЛИЦЯ 7

Інгредієнт	Гідроксипропілгуар/ Гіалуронова кислота (мас/об. %)			Гіалуронова кислота (мас/об. %)		
Гідроксипропілгуар(ГПГ)	0,175	0,175	0,175	-	-	-
Гіалуронат натрію	0,01	0,01	0,15	0,01	0,05	0,15
Цитрат натрію	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
AMP-Ultra	0,27	0,27	0,57	0,27	0,27	0,57
Сорбітол	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Борна кислота	0,35	0,35	0,7	0,35	0,35	0,7
ПЕГ 400	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Пропіленгліколь	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Хлорид калію	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Хлорид натрію	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2
ЕДТА	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Полікватерніум-1	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Очищена вода	Необхідна кількість	Необхідна кількість	Необхідна кількість	Необхідна кількість	Необхідна кількість	Необхідна кількість
pH	7,89	7,91	7,90	7,92	7,88	7,89
Захист зневоднювання (%) <sup>Від</sup>	39,49±8,53 <sup>i</sup>	40,28±7,77 <sup>i</sup>	45,33±9,02 <sup>i</sup>	0,89±2,34	0,83±3,31	2,38±3,61

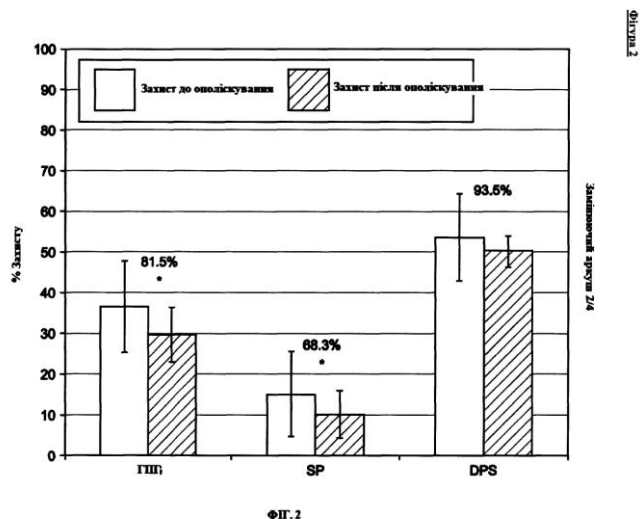
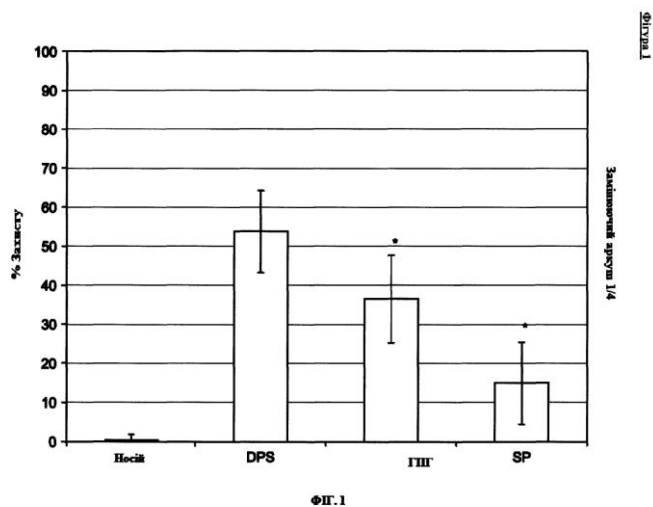
<sup>i</sup>p < 0,05: Статистична значимість заснована на однобічному дисперсійному аналізі відносно ГК індивідуально.

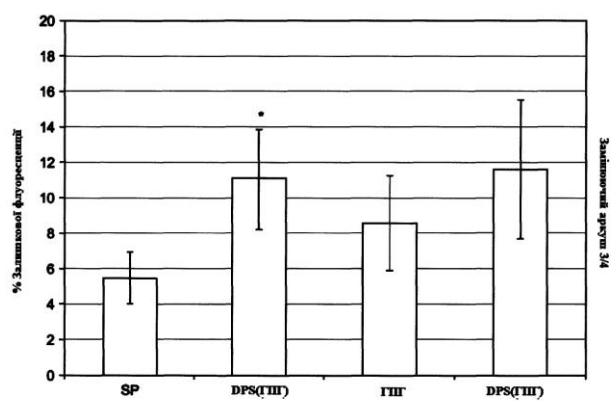
Даний винахід і його варіанти реалізації докладно описані. Однак не передбачається, що зміст даного винаходу обмежено конкретними варіантами реалізації будь-якого процесу, виробництва, композиції відповідно до винаходу, сполук, засобів, способів й/або етапів, наведених у даному описі. У розкритих матеріалах можуть бути зроблені різні модифікації, заміни та варіації, не виходячи за рамки сутності й/або істотних характеристик даного винаходу. Відповідно, середній фахівець у даній області легко зрозуміє з опису, що більше пізні модифікації, заміни та/або варіації, які виконують по суті ту ж саму функцію або досягають по суті того ж самого результату, що й варіанти реалізації, описані в даному документі, можна використовувати відповідно до таких родинних варіантів реалізації даного винаходу. Таким чином, передбачається, що слідуюча далі формула винаходу охоплює в межах її обсягу модифікації, заміни та варіації процесів, виробництв, композицій відповідно до винаходу, сполук, засобів, способів і/або стадій, розкритих у даному документі.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

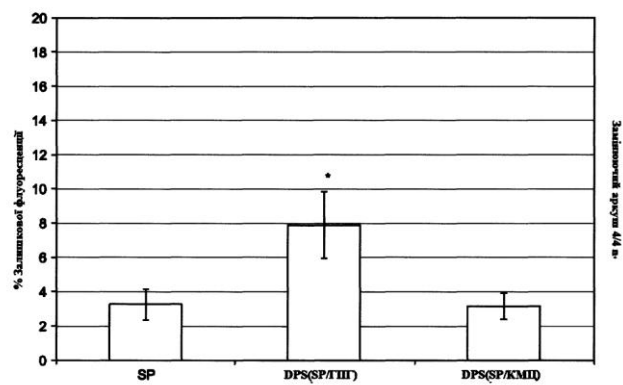
- Офтальмологічна композиція, яка містить від 0,1 до 0,2 мас./об. % галактоманану, від 0,05 до 0,5 мас./об. % гіалуронової кислоти та від 1,0 до 2,0 мас./об. % цис-діолу, де зазначений галактоманан являє собою гідроксипропілгуар, а зазначений цис-діол являє собою сорбітол.
- Композиція за п. 1, яка містить від 0,17 до 0,18 мас./об. % гідроксипропілгуару, від 0,13 до 0,17 мас./об. % гіалуронату натрію та 1,4 мас./об. % сорбітолу.
- Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений цис-діол присутній у концентрації приблизно 1,4 мас./об. %.
- Композиція за п. 1, яка додатково містить борат.
- Композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що зазначений борат являє собою борну кислоту.
- Композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що зазначена борна кислота присутня у концентрації від 0,1 до 1,8 мас./об. %.
- Композиція за п. 1, яка додатково містить пом'якшуючий агент, вибраний з групи, що складається з: гліцерину, полівінілпіролідону, поліетиленоксиду, поліетиленгліколю, пропіленгліколю, поліакрилової кислоти та їхніх комбінацій.
- Композиція за п. 7, в якій зазначений пом'якшуючий агент являє собою поліпропіленгліколь або поліетиленгліколь.
- Композиція за п. 7, в якій зазначений пом'якшуючий агент являє собою поліетиленгліколь або пропіленгліколь.

10. Композиція за п. 9, в якій зазначений поліетиленгліколь присутній у концентрації 0,4 мас./об. %.
11. Композиція за п. 9, в якій зазначений пропіленгліколь присутній у концентрації 0,3 мас./об. %.
- 5 12. Композиція за п. 1, яка містить від 0,17 до 0,18 мас./об. % гідроксипропілгуару та від 0,13 до 0,17 мас./об. % гіалуронової кислоти.
13. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що осмоляльність зазначеної композиції становить 210-320 міліосмоль на кілограм (мОсм/кг).
- 10 14. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що рН зазначеної композиції становить від 6,5 до 8.
15. Композиція за п. 1, яка додатково містить фармацевтично активну сполуку.
16. Спосіб лікування офтальмологічного захворювання, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, композиції за п. 1.
17. Спосіб за п. 16, у якому офтальмологічне захворювання являє собою сухість очей.





Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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