



(51) МПК
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/498 (2023.08); A61K 31/4415 (2023.08); A61K 47/36 (2023.08); A61P 27/06 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023114316, 31.05.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 31.05.2023

Дата регистрации:
 05.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.05.2023

(45) Опубликовано: 05.12.2023 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
 "БелГУ", Шевцова Ирина Владимировна

(72) Автор(ы):

Жилякова Елена Теодоровна (RU),
 Осипов Константин Евгеньевич (RU),
 Марцева Диана Сергеевна (RU),
 Наплеков Денис Константинович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Белгородский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: WO 2021221074 A1, 04.11.2021. WO
 2021235527 A1, 25.11.2021. CN 112933075 A,
 11.06.2021. EA 030615 B1, 31.08.2018. RU 2519676
 C1, 20.06.2014. ЖИЛЯКОВА Е.Т.,
 НАПЛЕКОВ Д.К., Изучение возможности
 создания комбинированного лекарственного
 средства для лечения глаукомы, осложненной
 миопией // "Молодой учёный", 2014, № 19 (78),
 стр. 107-109.

(54) Офтальмологическая композиция для лечения глаукомы, осложненной миопией

(57) Реферат:

Изобретение относится в области офтальмологии, а именно к офтальмологической композиции для лечения глаукомы, осложненной миопией. Офтальмологическая композиция для лечения глаукомы, осложненной миопией, включает бримонидина тартрат, пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6), кислоту лимонную и динатрия гидрофосфат, натрия гиалуронат, воду для инъекций, объем готового продукта рассчитан на 100 г: бримонидина тартрат – 0,2 г; пиридоксина гидрохлорид – 0,3 г; кислота

лимонная – 0,284 г; динатрия гидрофосфат – 0,967 г; натрия гиалуронат – 0,5 г; вода для инъекций – остальное. Вышеописанная композиция обладает пролонгированным действием активных веществ, обеспечивающих противоглаукомное действие за счет снижения образования и повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути, а также обладает антиоксидантным действием на основе бримонидина тартрата и пиридоксина гидрохлорида. 3 табл., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/498 (2023.08); A61K 31/4415 (2023.08); A61K 47/36 (2023.08); A61P 27/06 (2023.08)(21)(22) Application: **2023114316, 31.05.2023**(24) Effective date for property rights:
31.05.2023Registration date:
05.12.2023

Priority:

(22) Date of filing: **31.05.2023**(45) Date of publication: **05.12.2023** Bull. № 34

Mail address:

**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
Shevtsova Irina Vladimirovna**

(72) Inventor(s):

**Zhiliakova Elena Teodorovna (RU),
Osipov Konstantin Evgenevich (RU),
Martseva Diana Sergeevna (RU),
Naplekov Denis Konstantinovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**(54) **OPHTHALMIC COMPOSITION FOR TREATMENT OF GLAUCOMA COMPLICATED BY MYOPIA**

(57) Abstract:

FIELD: ophthalmology.

SUBSTANCE: invention relates to an ophthalmic composition for the treatment of glaucoma complicated by myopia. Ophthalmic composition for the treatment of glaucoma complicated by myopia includes brimonidine tartrate, pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6), citric acid and disodium hydrogen phosphate, sodium hyaluronate, water for injection, the volume of the finished product is calculated per 100 g: brimonidine tartrate — 0.2 g; pyridoxine hydrochloride — 0.3 g; citric acid — 0.284 g; disodium hydrogen phosphate

— 0.967 g; sodium hyaluronate — 0.5 g; the rest is water for injection.

EFFECT: above-described composition has a prolonged action of active substances that provide an antiglaucoma effect by reducing the formation and increasing the outflow of intraocular fluid along the uveoscleral pathway, and also has an antioxidant effect based on brimonidine tartrate and pyridoxine hydrochloride.

1 cl, 3 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области фармакологии и медицины, в частности офтальмологии и представляет собой офтальмологическую композицию для лечения глаукомы, осложненной миопией, состоящую из лекарственного офтальмологического раствора и коммерчески доступных мягких контактных линз (МКЛ), и предполагается к использованию в терапии сочетанных офтальмологических состояний, таких как первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) на фоне миопии различной степени тяжести.

Глаукома - заболевание, характеризующиеся повышением внутриглазного давления, с последующим развитием типичных дефектов зрения и атрофией зрительного нерва. Без лечения процесс может вызвать необратимую слепоту. Глаукома, как в мире, так и в России, занимает ведущие позиции среди причин неизлечимой слепоты и является важной медико-социальной проблемой. По данным ВОЗ сейчас в мире 105 млн. человек больны глаукомой, из них 5,2 млн. имеют слепоту на оба глаза. <https://gp3dzm.ru/polikliinika/arkhiv-novostej/95-6-marta-2021-goda-vsemirnyj-den-borby-s-glaukomoj.html#:~:text=%D0%93%D0%BB%D0%B0%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B0%2C%20%D0%BA%D0%B0%D0%BA%20%D0%B2%20%D0%BC%D0%B8%D1%80%D0%B5%2C%20%D1%82%D0%B0%D0%BA,%D0%B2%D1%81%D0%B5%D1%85%20%D1%81%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B0%D0%B5%D0%B2%20%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%BF%D0%BE%D1%82%D1%8B%20%D0%B2%20%D0%BC%D0%B8%D1%80%D0%B5>.

Миопия является распространенным заболеванием, которое обычно начинается в детстве. Тяжелые формы близорукости (патологическая близорукость) связаны с риском других сопутствующих офтальмологических проблем. Это заболевание поражает все группы населения и достигает масштабов эпидемии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328468/>).

Известен патент RU №2519676 (опубл. 20.06.2014), в котором описаны усовершенствованные способы и композиции для безопасного и эффективного лечения эритемы. Топическая гелевая композиция, предназначенная для лечения эритемы или связанного с ней симптома, содержит от 0,4 мас. % до 0,6 мас. % бримонидина, предпочтительно в форме бримонидина тартрата, желатинизирующий агент и, по меньшей мере, один полиол. Топическое нанесение гелевой композиции на область пораженную эритемой или имеющую проявление ее симптома, воздействует на сывороточный или плазменный профиль бримонидина, имеющего среднюю C_{max} примерно 54 ± 28 пкг/мл или менее и среднюю $AUC_{0-24ч}$ примерно 568 ± 277 пкг·ч/мл или менее. Изобретение обеспечивает безопасное и эффективное лечение эритемы, не вызывая неприемлемых связанных с лекарственным средством побочных явлений.

Недостатком данного способа является невозможность использования композиции с мягкими контактными линзами.

Известен патент RU №2440102 (опубл. 20.01.2012), в котором описаны системы доставки лекарственного средства внутрь глаза. Изобретение относится к области медицины, в частности к системам доставки лекарственных средств внутрь глаза. Система включает множество микросфер со средним диаметром от 8 микрон до 14 микрон, водный носитель для микросфер, где микросферы состоят из бримонидина, где бримонидин составляет от примерно 0,5 мас. % до примерно 15 мас. % микросфер, и одного или более чем одного биоразлагаемого полимера, представляющие собой полимеры поли(D,L)лактиды с характеристической вязкостью от 0,4 дл/г до 0,8 дл/г, где полимер ПМК составляет от 85 мас. % до 99,5 мас. % микросфер, и где система доставки лекарственного средства может быть инъецирована в область внутри глаза через иглу шприца калибра 20-26, и микросферы могут высвободить от примерно 0,5

мкг/сутки до примерно 20 мкг/сутки бримонидина в течение периода времени от примерно 10 суток до примерно 100 суток, что обеспечивает лечение состояния глаза. Область введения внутри глаза представляет собой субтеноново пространство, субконъюнктивальную или ретробульбарную область. Изобретение обеспечивает высвобождение терапевтического агента в терапевтически эффективном количестве в течение между 10 суток и одним годом.

Недостатком данного изобретения является невозможность совместного использования препарата с мягкими контактными линзами при наращении аккомодации.

Задачей предлагаемого изобретения является расширение ассортимента активных лекарственных препаратов за счет создания офтальмологической композиции для лечения глаукомы, осложненной миопией, обладающей пролонгированным действием активных веществ, обеспечивающих противоглаукомное действие за счет снижения образования и повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и антиоксидантное действие за счет элиминации свободных радикалов, образующихся в результате окисления клеток зрительного нерва, приводящего к их повреждению и дегенерации. Включающую в себя композицию из бримонидина тартрата и пиридоксина гидрохлорида.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является офтальмологическая композиция для лечения глаукомы, осложненной миопией, обладающей пролонгированным действием активных веществ, обеспечивающих противоглаукомное действие за счет снижения образования и повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути, а также обладающей антиоксидантным действием на основе бримонидина тартрата и пиридоксина гидрохлорида.

Технический результат достигается посредством предложенной офтальмологической композиции для лечения глаукомы, осложненной миопией, включающей: бримонидина тартрат, который снижает внутриглазное давление за счет снижения образования и повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути, пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6), антиоксидант, который осуществляет элиминацию свободных радикалов, образующихся в результате окисления клеток зрительного нерва, приводящего к их повреждению и дегенерации, кислоту лимонную и динатрия гидрофосфат, которые являются компонентами буферного раствора и обеспечивают необходимый рН раствора, натрия гиалуронат, который является регулятором вязкости, вода для инъекций как растворитель действующих и вспомогательных веществ, объем готового продукта рассчитан на 100 г: бримонидина тартрат - 0,2 г; пиридоксина гидрохлорид - 0,3 г; кислота лимонная - 0,284 г; динатрия гидрофосфат - 0,967 г; натрия гиалуронат - 0,5 г; вода для инъекций - остальное.

Предложенный состав композиции обеспечивает снижение образования и повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути, осуществляет элиминацию свободных радикалов, образующихся в результате окисления клеток зрительного нерва, приводящего к их повреждению и дегенерации, обеспечивающая рН, комфортное для человеческого глаза. Натрия гиалуронат в составе вспомогательных веществ увеличивает вязкость офтальмологической композиции, наделяя ее способностью механического удерживания на поверхности мягких контактных линз, что обеспечивает пролонгированный терапевтический эффект глазных капель.

Соответствие условиям новизны и изобретательский уровень подтверждает состав офтальмологической композиции для лечения глаукомы, осложненной миопией, не известный из уровня техники, и при этом соответствующий нормам Государственной Фармакопеи Российской Федерации, обеспечивающий комбинированное

продолженное терапевтическое действие с противоглаукомным и антиоксидантным действием.

Примеры осуществления изобретения.

Пример 1.

5 В лабораторных условиях офтальмологическую композицию для лечения глаукомы, осложненной миопией, изготавливают следующим образом:

Воду для инъекций подогревают до 70-80°C, отвешенное количество компонентов боратного буфера: динатрия гидрофосфат 0,967 г и кислоту лимонную 0,284 г -
10 загружают в воду для инъекций, после каждой загрузки отдельного компонента фосфатного буфера включают перемешивание, которое ведут в течение 5-10 минут при скорости 90 об/мин. После внесения последнего компонента фосфатного буфера, перемешивание ведут на скорости 90 об/мин, при этом температуру снижают до 45-55°C.

В раствор фосфатного буфера, остановив перемешивание, вносят отвешенное
15 количество натрия гиалуроната 0,5 г. Загрузку осуществляют порциями для предотвращения образования труднорастворимых комков. По окончании загрузки устанавливают скорость перемешивания 120 об/мин в течение 50-60 минут.

В раствор гиалуроната натрия и фосфатного буфера последовательно вносят
20 активные компоненты: бримонидина тартрат 0,2 г и пиридоксина гидрохлорид 0,3 г, после чего увеличивают скорость перемешивания до 150 об/мин. Перемешивание продолжают в течение 30-40 минут до полного растворения компонентов, после чего добавляют рассчитанный оставшийся объем воды для инъекций.

В полученной терапевтической композиции для лечения глаукомы, осложненной
25 миопией, контролируют прозрачность и степень мутности, цветность, водородный показатель ($pH = 7,34$), вязкость и осмолярность.

Полученный образец капель представляет собой прозрачную бесцветную жидкость с $pH = 7,34$, имеющую вязкость 78,11 mm^2/s и теоретическую осмолярность 344,03 мОсм/л.

30 Полученная терапевтическая композиция для лечения глаукомы проверена на соответствие Стандартам Государственной Фармакопеи Российской Федерации

Показатели качества полученной офтальмологической композиции для лечения глаукомы, осложненной миопией, по примеру 1 представлены в таблице 1.

35

40

45

Таблица 1

Показатель	Метод	Нормы качества в соответствии с Государственной Фармакопеей Российской Федерации	Значения по примеру 1
Описание	Визуальный	Цвет раствора	Бесцветный раствор
Подлинность Бримонилина тартрат Пиридоксина гидрохлорид	УФ-спектрофотометрия УФ-спектрофотометрия	Максимум поглощения испытуемого раствора должен наблюдаться при длине волны 247 нм Максимум поглощения испытуемого раствора должен наблюдаться при длине волны 292 нм	Длина волны 247 нм Длина волны 292 нм
Прозрачность	ОФС 42-0051-51	Препарат должен быть прозрачным	Прозрачный раствор
Водородный показатель pH	ОФС 42-0048-07	От 7,0 до 7,4	7,34
Вязкость	ОФС 42-0038-07	От 50 до 150 мм ² /с	78,11 мм ² /с
Осмолярность	ОФС 42-0048-07	От 239 до 376 мОсм/л	344,03 мОсм/л

	Количественное определение			
5	Бримонилина тартрат	УФ-спектрофотометрия (методика раздела «Идентификация и количественное определение»)	От 1,80 мг/мл до 2,20 мг/мл	2 мг/мл
10				
15	Пиридоксина гидрохлорид	УФ-спектрофотометрия (методика раздела «Идентификация и количественное определение»)	От 2,70 мг/мл до 3,30 мг/мл	3 мг/мл
20	Микробиологическая чистота	ОФС 42-0066-07	Препарат должен быть стерильным	Стерильный

Основываясь на опытах отечественных и зарубежных исследователей, предложен и обоснован новый подход к использованию мягких контактных линз как средства доставки офтальмологического раствора. Предлагаемый подход основывается на покрытии офтальмологических линз для коррекции миопии лекарственным раствором, содержащим в составе мукоадгезивный полимер - натрия гиалуронат.

Мягкие контактные линзы насыщаются оптимальным количеством лекарственных веществ, а затем высвобождают их в достаточном для оказания терапевтического эффекта количествах.

Высвобождение раствора бримонидина тартрата из поверхности мягких контактных линз приведен в примере 2.

Пример 2.

Высвобождение раствора бримонидина тартрата к тканям глаза было изучено на примере мягких контактных линз из 5 различных материалов: Нелфилкон А, Хилафилкон Б, Незофилкон А, Этафилкон А, Лотрафилкон А.

В 5 контейнеров, наполненных 3 мл изотонического раствора натрия хлорида, помещали на 15, 30, 45 и 60 минут по одной насыщенной терапевтической композицией мягкой контактной линзе. По достижении каждой временной точки процесса насыщения измеряли содержание бримонидина тартрата методом УФ-спектрофотометрии. Расчет содержания бримонидина тартрата в мг производили по формуле:

$$Rel_x = \frac{W \times A \times 3}{E_{1cm}^{1\%} \times l} \quad (4),$$

где:

Rel_x - количество активного компонента, высвободившегося с поверхности МКЛ, мг;

W - степень разбавления отобранного объема аликвоты;

A - оптическая плотность испытуемого образца;

3 - коэффициент пересчета в мг;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ - удельный коэффициент поглощения активного компонента;

l - длина оптического пути, см.

Результаты приведены в таблице 2 .

Таблица 2

Время опыта, мин	Параметр	Материал МКЛ				
		Нелфилкон А	Хилафилкон Б	Незофилкон А	Этафилкон А	Лотрафилкон А
15	Оптическая плотность	0,223	0,235	0,209	0,206	0,247
	Количество ЛВ в растворе, мг	0,076	0,080	0,071	0,070	0,084
	Высвобождение, %	49,35	48,19	47,33	43,75	55,26
30	Оптическая плотность	0,441	0,450	0,394	0,438	0,400
	Количество ЛВ в растворе, мг	0,150	0,153	0,134	0,149	0,136
	Высвобождение, %	97,40	92,17	89,33	93,13	89,47
45	Оптическая плотность	0,447	0,470	0,412	0,450	0,438
	Количество ЛВ в растворе, мг	0,152	0,160	0,140	0,153	0,149
	Высвобождение, %	98,70	96,39	93,33	95,63	98,03
60	Оптическая плотность	0,450	0,479	0,435	0,462	0,441
	Количество ЛВ в растворе, мг	0,153	0,163	0,148	0,157	0,150
	Высвобождение, %	99,35	98,19	98,67	98,13	98,68

Высвобождение раствора пиридоксина гидрохлорида из поверхности мягких контактных линз приведен в примере 3.

Пример 3.

Высвобождение раствора пиридоксина гидрохлорида к тканям глаза было изучено на примере мягких контактных линз из 5 различных материалов: Нелфилкон А, Хилафилкон Б, Незофилкон А, Этафилкон А, Лотрафилкон А.

В 4 контейнера, наполненных 3 мл изотонического раствора натрия хлорида, помещали на 15, 30, 45 и 60 минут по одной насыщенной терапевтической композицией мягкой контактной линзе. По достижении каждой временной точки процесса насыщения измеряли содержание пиридоксина гидрохлорида методом УФ-спектрофотометрии.

Расчет содержания пиридоксина гидрохлорида в мг производили по формуле:

$$Rel_x = \frac{W \times A \times 3}{E_{1cm}^{1\%} \times l} \quad (4),$$

5 где:

Rel_x - количество активного компонента, высвободившегося с поверхности МКЛ,
мг;

W - степень разбавления отобранного объема аликвоты;

A - оптическая плотность испытуемого образца;

10 3 - коэффициент пересчета в мг;

$E_{1cm}^{1\%}$ - удельный коэффициент поглощения активного компонента;

l - длина оптического пути, см.

Результаты приведены в таблице 3.

15

Таблица 3						
Время опыта, мин	Параметр	Материал МКЛ				
		Нелфилкон А	Хилафилкон Б	Незофилкон А	Этафилкон А	Лотрафилкон А
20 15	Оптическая плотность	0,178	0,188	0,167	0,164	0,196
	Количество ЛВ в растворе, мг	0,114	0,120	0,106	0,105	0,125
	Высвобождение, %	49,35	48,19	47,33	43,75	55,26
25 30	Оптическая плотность	0,352	0,359	0,315	0,350	0,318
	Количество ЛВ в растворе, мг	0,225	0,230	0,201	0,224	0,203
	Высвобождение, %	97,40	92,17	89,33	93,13	89,47
30 45	Оптическая плотность	0,357	0,376	0,329	0,359	0,348
	Количество ЛВ в растворе, мг	0,228	0,240	0,210	0,230	0,223
	Высвобождение, %	98,70	96,39	93,33	95,63	98,03
35 60	Оптическая плотность	0,359	0,383	0,347	0,369	0,351
	Количество ЛВ в растворе, мг	0,229	0,244	0,222	0,236	0,224
	Высвобождение, %	99,35	98,19	98,67	98,13	98,68

45 Как видно из данных, приведенных в таблицах 2 и 3, высвобождение бримонидина тартрата и пиридоксина гидрохлорида происходит в течение часа. Количество высвободившегося лекарственного вещества в раствор, имитирующий среду тканей глаза, составило свыше 98% от поглощенного количества мягких контактных линз различного материала. При этом, наиболее полное высвобождение бримонидина

тартрата и пиридоксина гидрохлорида характерно для мягких контактных линз, изготовленных из хилафилкона Б, достигая 99,35%. Идентичные профили высвобождения для двух активных веществ являются следствием гомогенного их распределения по всему объему вязкого раствора.

5 Полученный состав терапевтической композиции для лечения глаукомы, осложненной миопией, можно использовать в сочетании с мягкими контактными линзами из материала хилафилкон Б.

(57) Формула изобретения

10 Офтальмологическая композиция для лечения глаукомы, осложненной миопией, включающая: бримонидина тартрат, который снижает внутриглазное давление за счет снижения образования и повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути, пиридоксина гидрохлорид (Витамин В6), антиоксидант, который осуществляет элиминацию свободных радикалов, образующихся в результате
15 окисления клеток зрительного нерва, приводящего к их повреждению и дегенерации, кислоту лимонную и динатрия гидрофосфат, которые являются компонентами буферного раствора и обеспечивают необходимый рН раствора, натрия гиалуронат, который является регулятором вязкости, вода для инъекций как растворитель действующих и вспомогательных веществ, объем готового продукта рассчитан на 100
20 г:

	бримонидина тартрат	0,2 г
	пиридоксина гидрохлорид	0,3 г
	кислота лимонная	0,284 г
	динатрия гидрофосфат	0,967 г
25	натрия гиалуронат	0,5 г
	вода для инъекций	остальное

30

35

40

45