



(51) МПК  
*A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*A61K 9/10* (2019.02); *A61K 47/36* (2019.02); *A61K 47/38* (2019.02); *A61P 27/02* (2019.02)

(21) (22) Заявка: 2015132974, 03.02.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 03.02.2014

Дата регистрации:  
 13.05.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 01.02.2013 US 61/759,710;  
 14.03.2013 US 61/785,857

(43) Дата публикации заявки: 06.03.2017 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 13.05.2019 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 01.09.2015

(86) Заявка РСТ:  
 US 2014/014505 (03.02.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2014/121232 (07.08.2014)

Адрес для переписки:  
 191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов  
 и партнёры"

(72) Автор(ы):

**БИРД Берет Джей (US),  
 БЛАНДА Венди М. (US),  
 МАРШ Дэвид А. (US),  
 СИММОНС Питер А. (US),  
 ВЕЙДЖ Джозеф Дж. (US),  
 ХАЙСЯ Лю (US),  
 МАЦУМОТО Стивен С. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)**

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: US 2008050335 A1, 28.02.2008. WO  
 2009157596 A1, 30.12.2009. WO 2010047927  
 A1, 29.04.2010. US 2004137079 A1, 15.07.2004.  
 EP 1992362 A2, 19.11.2008. LEE JH et al.  
 Efficacy of sodium hyaluronate and  
 carboxymethylcellulose in treating mild to  
 moderate dry eye disease. Cornea, 2011, 30(2),  
 p.175-9.

(54) **СЛЕЗОЗАМЕНИТЕЛЬ, СОДЕРЖАЩИЙ ГИАЛУРОНАТ НАТРИЯ И  
 КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗУ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области  
 медицины, а именно к офтальмологии, и  
 предназначена для улучшения остроты зрения  
 человека, нуждающегося в этом. Композиция,  
 подходящая в качестве слезозаменителя, содержит  
 натрий-карбоксиметилцеллюлозу, глицерин,  
 гиалуронат натрия, Purite, борную кислоту,  
 декагидрат бората натрия, дигидрат цитрата  
 натрия, хлорид калия, дигидрат хлорида кальция,  
 гексагидрат хлорида магния, эритрит, гидроксид  
 натрия или соляную кислоту для доведения рН  
 до 7,2 и воду для инъекций или очищенную воду

до 100% объема. Альтернативно композиция  
 также содержит левокарнитин. Компоненты  
 используются в заявленных количествах. Для  
 улучшения остроты зрения человека,  
 нуждающегося в этом, данному человеку вводят  
 местно в эффективном количестве указанные  
 композиции. Использование группы изобретений  
 позволяет улучшить распределение композиции  
 по роговице во время моргания и увеличить ее  
 задерживание на поверхности глаза. 3 н. и 1 з.п.  
 ф-лы, 3 табл., 11 ил., 3 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(19) **RU** (11)**2 687 275<sup>(13)</sup> C2**

(51) Int. Cl.

*A61K 9/10* (2006.01)*A61K 47/36* (2006.01)*A61K 47/38* (2006.01)*A61P 27/02* (2006.01)

(52) CPC

*A61K 9/10* (2019.02); *A61K 47/36* (2019.02); *A61K 47/38* (2019.02); *A61P 27/02* (2019.02)(21) (22) Application: **2015132974, 03.02.2014**(24) Effective date for property rights:  
**03.02.2014**Registration date:  
**13.05.2019**

Priority:

(30) Convention priority:  
**01.02.2013 US 61/759,710;**  
**14.03.2013 US 61/785,857**(43) Application published: **06.03.2017 Bull. № 7**(45) Date of publication: **13.05.2019 Bull. № 14**(85) Commencement of national phase: **01.09.2015**(86) PCT application:  
**US 2014/014505 (03.02.2014)**(87) PCT publication:  
**WO 2014/121232 (07.08.2014)**Mail address:  
**191002, Sankt-Peterburg, a/ya 5, OOO "Lyapunov  
i partnery"**

(72) Inventor(s):

**BIRD Beret Dzhej (US),**  
**BLANDA Vendi M. (US),**  
**MARSH Devid A. (US),**  
**SIMMONS Piter A. (US),**  
**VEIDZH Dzhozef Dzh. (US),**  
**KHAJSYA Lyu (US),**  
**MATSUMOTO Stiven S. (US)**

(73) Proprietor(s):

**ALLERGAN, INK. (US)**(54) **ARTIFICIAL TEARS COMPRISING SODIUM HYALURONATE AND CARBOXYMETHYLCELLULOSE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to ophthalmology, and aims at improving visual acuity of a person in need thereof. Composition suitable as an artificial tear comprises sodium carboxymethyl cellulose, glycerol, sodium hyaluronate, Purite, boric acid, sodium borate decahydrate, sodium citrate dihydrate, potassium chloride, calcium chloride dihydrate, magnesium chloride hexahydrate, erythrite, sodium hydroxide or hydrochloric acid to bring pH to 7.2 and water for injections or purified water to 100 %

of the volume. Alternatively, the composition also contains levocarnitine. Components are used in claimed amounts. To improve the visual acuity of a person in need thereof, said compositions are administered locally in an effective amount.

EFFECT: using the group of inventions makes it possible to improve the composition distribution by the cornea during blinking and to increase its retention on the eye surface.

4 cl, 3 tbl, 11 dwg, 3 ex

RU 2 687 275 C 2

RU 2 687 275 C 2

## СВЯЗАННЫЕ С ПАТЕНТОМ ДОКУМЕНТЫ

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной патентной заявке US No. 61/785857, поданной 14 марта 2013 г., и предварительной патентной заявке US No. 61/759710, поданной 1 февраля 2013 г., каждая из которых включена в настоящий документ  
5 посредством ссылки во всей своей полноте.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Варианты реализации изобретения, описанные в данном документе, относятся к препаратам и способам применения препаратов глазных капель, содержащих карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) и гиалуроновую кислоту (ГК) с улучшенным  
10 распределением по роговице во время моргания.

### СУЩНОСТЬ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

Как карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), так и гиалуроновая кислота (ГК) могут применяться в серийно выпускаемых офтальмологических препаратах.

Патент US 5017229 "Water Insoluble Derivatives of Hyaluronic Acid" раскрывает тему  
15 нерастворимого в воде биологически совместимого геля, содержащего продукт реакции гиалуроновой кислоты, полианионного полисахарида и активирующего агента. КМЦ является одним из полианионных полисахаридов, заявленных в формуле изобретения. Заявленным в формуле изобретения продуктом является пленка или гель, а не глазные капли.

Патентная заявка US 2010/0086512 "Mucomimetic compositions and uses thereof" раскрывает тему глазных капель, содержащих катионный антимикробный агент с магнием кальцием или комплексом магния/кальция анионного полимера, такого как ГК и/или КМЦ. Данная патентная заявка формулирует мукоадгезию и поддерживаемую  
20 способность лекарства производить эффект антибактериального агента.

Патент US 6472379, "Angiogenesis inhibition", описывает препарат, ингибирующий ангиогенез и содержащий ГК, КМЦ и карбодииимид в виде пленки или геля.

В журнале Asian Journal of Surgery, том 33, выпуск 1, январь 2010 года, стр. 25-30, Yoo Seung Chung и соавторы описывают "Anti-adhesive effect and safety of sodium hyaluronate and sodium carboxymethyl cellulose solution in thyroid surgery". Послетиреоидэктомическая  
30 адгезия не уменьшается при применении комбинированного раствора ГК-КМЦ.

В журнале "Cornea and External Disease" Ji Hwan Lee и соавторы рассматривают "Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease". Было рассмотрено клиническое исследование, в котором пациенты применяли 0,1% раствор гиалуроната натрия или 0,5% раствор КМЦ. Тем не менее, исследование не  
35 рассматривает комбинацию ГК и КМЦ.

Genzyme, Inc. производит антиадгезионную пленку под названием Seprafilm. Пленка изготовлена из ГК и КМЦ.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к препарату глазных капель, содержащему  
40 карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) и гиалуроновую кислоту (ГК) с улучшенным распределением по роговице во время моргания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу, включающему введение субъекту, страдающему от синдрома сухого глаза, эффективного количества композиции, содержащей карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) и гиалуроновую кислоту (ГК) с  
45 улучшенным распределением по роговице во время моргания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу, включающему введение субъекту, страдающему от синдрома сухого глаза, эффективного количества композиции, содержащей карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) и гиалуроновую кислоту (ГК), глицерин,

Purite®, борную кислоту, декагидрат бората натрия, хлорид калия, дигидрат хлорида кальция, гексагидрат хлорида магния, эритрит, гидроксид натрия, соляную кислоту, с улучшенным распределением по роговице во время моргания.

5 В другом аспекте настоящее изобретение относится к слезозаменителю, подходящему для лечения синдрома сухого глаза у человека или другого млекопитающего, содержащему смесь карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и гиалуроновой кислоты (ГК) с улучшенным распределением по роговице во время моргания.

10 В одном варианте реализации изобретения композиция, подходящая в качестве слезозаменителя, содержит смесь карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и гиалуроновой кислоты (ГК) с улучшенным распределением по роговице во время моргания. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция может дополнительно содержать альфа-гидроксильную кислоту (АГК). В некоторых вариантах реализации изобретения АГК может являться молочной кислотой или лактатом.

15 В некоторых вариантах реализации изобретения указанная смесь содержит от около 0,1% до около 1,0% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ). В некоторых вариантах реализации изобретения смесь содержит от около 0,05% до около 0,15% гиалуроновой кислоты (ГК). В некоторых вариантах реализации изобретения смесь содержит 0,5% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и 0,1% гиалуроновой кислоты. Композиция может дополнительно содержать глицерин. Композиция может дополнительно содержать борную кислоту. Композиция может дополнительно содержать декагидрат бората натрия. Композиция может дополнительно содержать дигидрат цитрата натрия. Композиция может дополнительно содержать лактат натрия. Композиция может дополнительно содержать хлорид калия. Композиция может дополнительно содержать дигидрат хлорида кальция. Композиция гексагидрата хлорида магния. Композиция  
20 может дополнительно содержать эритрит. Композиция может дополнительно содержать левокарнитин. Композиция может дополнительно содержать гидроксид натрия. Композиция может дополнительно содержать соляную кислоту. Предпочтительно, композиция может дополнительно содержать очищенную воду.

30 В другом варианте реализации изобретения способ улучшения остроты зрения человека, нуждающегося в этом, включает местное введение данному человеку в эффективном количестве офтальмологической композиции, содержащей смесь карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и гиалуроновой кислоты (ГК) с улучшенным распределением по роговице во время моргания. Предпочтительно, данный человек  
35 страдает от синдрома сухого глаза. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция может дополнительно содержать альфа-гидроксильную кислоту (АГК). В некоторых вариантах реализации изобретения АГК может являться молочной кислотой или лактатом.

40 В еще одном варианте реализации изобретения композиция, подходящая в качестве слезозаменителя, содержит от около 0,5 до около 1% масса/объем натрий-карбоксиметилцеллюлозы, от около 0,1 до около 0,15% масса/объем гиалуроната натрия, по меньшей мере один буферный агент, по меньшей мере один наполнитель, по меньшей мере один регулятор pH и воду до 100% объема.

45 В одном варианте реализации изобретения по меньшей мере один буферный агент выбирают из группы, содержащей: борную кислоту, декагидрат бората натрия, дегидрат цитрата натрия, и лактат натрия. В одном варианте реализации изобретения по меньшей мере один наполнитель выбирают из группы, содержащей: хлорид калия, дигидрат хлорида кальция, гексагидрат хлорида магния, и эритрит. В одном варианте реализации изобретения по меньшей мере один регулятор pH выбирают из группы, содержащей

гидроксид натрия и соляную кислоту. Композиция может дополнительно содержать около 0,5-1,0% масса/объем глицерина. Композиция может дополнительно содержать левокарнитин.

В некоторых вариантах реализации изобретения композиция может содержать от  
5 около 0,5% масса/объем натрий-карбоксиметилцеллюлозы, около 0,9% масса/объем глицерина, около 0,1% масса/объем гиалуроната натрия, около 0,01% масса/объем Purite®, около 0,7% масса/объем борной кислоты, около 0,2% масса/объем декагидрата бората натрия, около 0,1% масса/объем дигидрата цитрата натрия, около 0,14% масса/  
10 объем хлорида калия, около 0,006% масса/объем дигидрата хлорида кальция, около 0,006% масса/объем гексагидрата хлорида магния, около 0,5% эритрита, достаточное количество гидроксида натрия и соляной кислоты для доведения рН композиции до 7,2 и воду до 100% объема. Композиция может дополнительно содержать около 0,5% масса/объем натрий-карбоксиметилцеллюлозы, около 0,9% масса/объем глицерина, около 0,15% масса/объем гиалуроната натрия, около 0,01% масса/объем Purite®, около  
15 0,7% масса/объем борной кислоты, около 0,2% масса/объем декагидрата бората натрия, около 0,1% масса/объем дигидрата цитрата натрия, около 0,14% масса/объем хлорида калия, около 0,006%

масса/объем дигидрата хлорида кальция, около 0,006% масса/объем гексагидрата хлорида магния, около 0,5% эритрита, достаточное количество гидроксида натрия и  
20 соляной кислоты для доведения рН композиции до 7,2 и воду до 100% объема. В еще одном варианте реализации изобретения композиция может содержать около 0,5% масса/объем натрий-карбоксиметилцеллюлозы, около 0,9% масса/объем глицерина, около 0,10% масса/объем гиалуроната натрия, около 0,01% масса/объем Purite®, около 0,7% масса/объем борной кислоты, около 0,2% масса/объем декагидрата бората натрия,  
25 около 0,1% масса/объем дигидрата цитрата натрия, около 0,14% масса/объем хлорида калия, около 0,006% масса/объем дигидрата хлорида кальция, около 0,006% масса/объем гексагидрата хлорида магния, около 0,5% эритрита, около 0,25% левокарнитина, достаточное количество гидроксида натрия и соляной кислоты для доведения рН  
30 композиции до 7,2 и воду до 100% объема. Композиция может содержать около 0,5% масса/объем натрий-карбоксиметилцеллюлозы, около 1,0% масса/объем глицерина, около 0,10% масса/объем гиалуроната натрия, около 0,3% масса/объем лактата натрия, около 0,14% масса/объем хлорида калия, около 0,006% масса/объем дигидрата хлорида кальция, около 0,006% масса/объем гексагидрата хлорида магния, около 0,5% эритрита, около 0,25% левокарнитина, достаточное количество гидроксида натрия и соляной  
35 кислоты для доведения рН композиции до 7,2 и воду до 100% объема.

Конечно, следует учитывать, что диапазоны, описанные выше и во всем документе, предназначены для того, чтобы вмещать отдельные значения, содержащиеся в пределах этих диапазонов. Например, препарат, содержащий конкретный компонент в диапазоне  
40 1-50%, в относительном количестве, например, 5% или 49%, также предназначен для раскрытия.

Одним из преимуществ КМЦ является то, что соотношение глазной и системной адсорбции улучшается с помощью вязкости КМЦ препаратов. Одним из преимуществ  
ГК является то, что вязкость ГК, зависящая от скорости сдвига, дает улучшенное распределение по роговице во время моргания. В данном описании заявлен неожиданный  
45 результат от применения комбинированного состава КМЦ с ГК в глазных каплях.

При смешивании 0,5% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) с 0,1% гиалуроновой кислоты (ГК) наблюдается увеличение вязкости. Увеличение вязкости, превышающее вязкость аддитива, стало неожиданностью. Следовательно, данная заявка описывает открытие

нового препарата глазных капель, имеющего улучшенные свойства по сравнению с препаратами, содержащими отдельные компоненты. Эти улучшенные свойства намного лучше, чем теоретически ожидаемые.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

5 Фигура 1 иллюстрирует кривые вязкости, составленные для КМЦ в PBS, ГК в PBS, КМЦ с ГК измеренные и КМЦ с ГК ожидаемые.

Фигура 2 иллюстрирует вязкость по Брукфилду при 60 оборотах в минуту, определенную для КМЦ в PBS, ГК в PBS, КМЦ с ГК измеренную и КМЦ с ГК ожидаемую.

10 Фигуры 3А-Г иллюстрируют клинические результаты исследования и количественную оценку исследуемых препаратов в различных категориях в соответствии с исследованиями, более подробно описанными ниже в ходе исследования.

15 Фигура 4 иллюстрирует изменение, по сравнению с исходным уровнем, времени разрыва слезной пленки для тестируемых препаратов в соответствии с исследованием, более подробно описанным ниже в ходе исследования.

Фигура 5 иллюстрирует изменение, по сравнению с исходным уровнем, в соответствии с исследованием, более подробно описанным ниже, для объединенного окрашивания роговицы и конъюнктивы для исследуемых препаратов в ходе исследования.

20 Фигура 6 иллюстрирует изменение, по сравнению с исходным уровнем, в соответствии с исследованием, более подробно описанным ниже, для объединенного окрашивания роговицы и конъюнктивы в исследуемые препараты в ходе исследования для подгруппы, показывая клиническую важность окрашивания.

25 Фигура 7 иллюстрирует изменение, по сравнению с исходным уровнем, в соответствии с исследованием, более подробно описанным ниже, для окрашивания роговицы в исследуемые препараты в ходе исследования для подгруппы, показывая клиническую важность окрашивания.

Фигура 8 иллюстрирует изменение, по сравнению с исходным уровнем, в соответствии с исследованием, более подробно описанным ниже, для окрашивания роговицы в исследуемые препараты в ходе исследования.

30 Фигура 9 иллюстрирует изменение глазного жжения и покалывания в ходе исследования, описанного более подробно ниже.

Фигура 10 иллюстрирует изменение степени сухости глаз в ходе исследования, описанного более подробно ниже.

35 Фигура 11 иллюстрирует изменение эпителиопатии края век в ходе исследования, описанного более подробно ниже.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте изобретения предложен препарат глазных капель, содержащий карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) и гиалуроновую кислоту (ГК) с улучшенным распределением по роговице во время моргания.

40 Одним из преимуществ КМЦ является то, что соотношение глазной и системной адсорбции улучшается с помощью вязкости КМЦ препаратов. Одним из преимуществ ГК является то, что вязкость ГК, зависящая от скорости сдвига, дает улучшенное распределение по роговице во время моргания. В данном описании заявлен неожиданный результат от комбинированного состава КМЦ с ГК в глазных каплях.

45 При смешивании от около 0,1% до около 1,0% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) с от около 0,05% до около 0,15% гиалуроновой кислоты (ГК) наблюдается увеличение вязкости. При смешивании 0,5% карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) с около 0,1% гиалуроновой кислоты (ГК) наблюдается увеличение вязкости. При смешивании 0,5%

карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) с 0,1% гиалуроновой кислоты (ГК) наблюдается увеличение вязкости. Увеличение вязкости, превышающее вязкость аддитива, стало неожиданностью. Следовательно, данная заявка описывает открытие нового препарата глазных капель, имеющего улучшенные свойства по сравнению с препаратами, содержащими отдельные компоненты. Эти улучшенные свойства намного лучше, чем теоретически ожидаемые.

В следующей Таблице перечислены некоторые примеры предпочтительных препаратов.

В этой связи, варианты реализации изобретения, описанные в данном документе, не ограничиваются перечисленными выше относительными количествами. Количество КМЦ может варьироваться от 0,01% масса/объем до 10% масса/объем, предпочтительно от 0,3% масса/объем до 5% масса/объем, более предпочтительно от 0,5% масса/объем до 1% масса/объем и наиболее предпочтительно 0,5% масса/объем. Другое предпочтительное относительное количество содержит: 0,1% масса/объем, 0,15% масса/объем, 0,2% масса/объем, 0,3% масса/объем, 0,4% масса/объем, 0,5% масса/объем, 0,6% масса/объем, 0,7% масса/объем, 0,8% масса/объем, 0,9% масса/объем, 1,0% масса/объем, 1,5% масса/объем, 2% масса/объем, 3% масса/объем, 3,5% масса/объем, 4% масса/объем и 5% масса/объем. Количество ГК может варьироваться от 0,01% масса/объем до 10% масса/объем, предпочтительно от 0,05% масса/объем до 4% масса/объем, более предпочтительно от 0,1% масса/объем до 1% масса/объем и наиболее предпочтительно от 0,1% масса/объем до 0,15% масса/объем. Другое предпочтительное относительное количество содержит: 0,01% масса/объем, 0,02% масса/объем, 0,03% масса/объем, 0,04% масса/объем, 0,05% масса/объем, 0,06% масса/объем, 0,07% масса/объем, 0,08% масса/объем, 0,09% масса/объем, 0,1% масса/объем, 0,125% масса/объем, 0,15% масса/объем, 0,2% масса/объем, 0,3% масса/объем, 0,4% масса/объем, 0,5% масса/объем, 0,6% масса/объем, 0,7% масса/объем, 0,8% масса/объем, 0,9% масса/объем, 1,0% масса/объем, 1,5% масса/объем, 2% масса/объем, 3% масса/объем, 3,5% масса/объем, 4% масса/объем и 5% масса/объем.

Карбоксиметилцеллюлоза, применяемая в вариантах реализации изобретения, описанных в данном документе, предпочтительно может быть любого сорта, из которого возможно составить рецептуру для местного применения. Предпочтительно, карбоксиметилцеллюлозой является натрий-карбоксиметилцеллюлоза. Наиболее предпочтительно, карбоксиметилцеллюлозой является натрий-карбоксиметилцеллюлоза с небольшой вязкостью.

ГК, применяемая в вариантах реализации изобретения, описанных в данном документе, предпочтительно может быть любого сорта, из которого возможно составить рецептуру для местного применения. Предпочтительно, гиалуроновая кислота в форме гиалуроната натрия. В некоторых вариантах реализации изобретения, гиалуроновая кислота имеет характерную вязкость от около 0,5 м<sup>3</sup>/кг до около 4,0 м<sup>3</sup>/кг, более предпочтительно от около 1,1 м<sup>3</sup>/кг до около 2,0 м<sup>3</sup>/кг, или также более предпочтительно от около 2,5 м<sup>3</sup>/кг до

около 4,0 м<sup>3</sup>/кг. Некоторые варианты реализации изобретения могут иметь характерную вязкость от около 2,2 м<sup>3</sup>/кг до около 2,6 м<sup>3</sup>/кг, а некоторые варианты реализации изобретения могут иметь характерную вязкость от около 1,1 м<sup>3</sup>/кг до около 3,0 м<sup>3</sup>/кг.

Описанные выше препараты предназначены для примеров возможных препаратов, а также различные препараты, особенно с учетом наполнителей и других компонентов, конечно, являются возможными. Например, следует понимать, что в пределах объема

вариантов реализации изобретения, раскрытых в данном описании, в состав некоторых препаратов может не входить Purite. В некоторых вариантах реализации изобретения Purite может быть заменен на другой консервант или использоваться в сочетании с ним. В некоторых вариантах реализации изобретения препараты могут не содержать консервантов. Как показано в Препарате 3, это возможно для некоторых вариантов реализации изобретения, когда могут быть добавлены дополнительные наполнители, и препараты могут содержать карнитин и его изомеры (например, L-карнитин или левокарнитин). В некоторых вариантах реализации изобретения карнитин может содержаться в количестве от около 0,01% масса/объем до около 1% масса/объем, предпочтительно от около 0,1% масса/объем до около 0,5% масса/объем и наиболее предпочтительно 0,25% масса/объем.

Этот препарат демонстрирует заметное снижение вязкости при применении силы сдвига; использование смачивающей капли с высоким напряжением сдвига капли по вязкости предполагает, что, когда препарат капают в глаз, веко будет производить достаточное количество усилий сдвига с образованием маловязких, удобных, глазных капель.

Но при попадании в слепой мешок (то есть угол глаза), где не существует напряжения сдвига, препарат должен быстро становиться более вязким. С наличием этого "резервуара" вязких полимеров, будет поддерживаться устойчивый уровень полимеров в слезной жидкости. Полимеры в слезной жидкости будут ограничивать испарение слезы и, таким образом, противодействовать сухости глаза. Одновременно, усилие сдвига века должно предотвращать слишком большую вязкость полимеров и снижение остроты зрения.

Кроме того, вязкое вещество в слепом мешке (например, в слезной точке и в канальцах) замедляет отток слезы из глаз, и, таким образом, имеет второе действие для лечения сухого глаза, создавая слезную жидкость выше передней части глаза.

В некоторых вариантах реализации изобретения, композиции и способы, направленные на композиций глазных капель, могут содержать альфа-гидроксильную кислоту ("АГК"). Предпочтительно, АГК представляет собой молочную кислоту или лактат. Другие АГК содержат гликолевую кислоту.

Было обнаружено, что АГК-содержащие композиции и препараты могут иметь преимущества из-за включения в их состав АГК, поскольку клетки, уже поврежденные болезнью сухости глаз и другими глазными состояниями, можно аккуратно и избирательно отшелушивать с помощью АГК. Соответственно, некоторые варианты реализации изобретения могут включать в себя применение АГК-содержащей композиции, которая также содержит совместимые растворимые вещества. Не привязываясь к теории, предполагают, что такие препараты могут защищать клетки (например, глазные и клетки конъюнктивы) от нагрузок и облегчать регенерацию клеток. Так можно улучшить общее офтальмологическое здоровье глаз, к которым применяется препарат.

Нормальная глазная поверхность не покрыта ороговевшими роговичными и конъюнктивными клетками эпителия. Не ороговевшие внешние эпителиальные клетки производят муцины (гликокаликс), которые покрывают глазную поверхность, создавая гидрофильную поверхность, которая стабилизирует слезную пленку. Бокаловидные клетки вкрапляются между эпителиальными клетками конъюнктивы, и скрытые растворимые несвязанные муцины стабилизируют слезную пленку путем снижения поверхностного натяжения, подобно смазке, и защищают глазную поверхность. Для специальной структуры и назначения глазной поверхности наиболее предпочтительно,

чтобы не ороговевшие эпителиальные клетки сохранились в здоровом и целостном виде.

Тем не менее, при неблагоприятных состояниях, таких как сухость глаз, целостность поверхности глаза может быть нарушена из-за нагрузок, вызванных гиперосмолярностью и/или обезвоживанием. Опять же, не привязываясь к теории, некоторые исследования показали, что гиперосмотическая нагрузка может активировать митоген-активируемый протеин киназы сигнального пути, который в дальнейшем приводит к плоскоклеточной метаплазии, или "ороговению". Ороговение приводит к нарушению эпителиальной барьерной функции роговицы. Клетки ороговевшего эпителия затем могут терять их гликокаликсный спектр действия и становиться плохо увлажняемыми, таким образом

дестабилизируется слезная пленка и усугубляется глазное обезвоживание. Некоторые исследования показали, что клетки ороговевшего эпителия конъюнктивы могут задерживать бокаловидные клетки конъюнктивы, блокируя секрецию слизи, а в дальнейшем ухудшая качество и прочность слезы.

Соответственно, было бы целесообразно создать АГК-содержащий препарат, защищающий глазные эпителиальные клетки от нагрузки и/или ороговения. Кроме того, было бы целесообразно создать АГК-содержащий препарат, облегчающий отшелушивание ороговевших клеток, улучшая тем самым обновление поверхности глаза.

Предпочтительно, в состав АГК-содержащего препарата входит один или более растворенных компонентов, например, один или более растворенных компонентов, выбранных из группы, содержащей: карнитин (в том числе левокарнитин), бетаин, глицерин и эритрит. Некоторые исследования показали, что эти маленькие частицы могут защитить клетки от гиперосмотической нагрузки. Опять же, не привязываясь к теории, можно предположить, что эти растворенные компоненты могут попадать в клетки и накапливаться в них, тем самым уравнивая осмотическую разницу с внеклеточной жидкостью. В некоторых исследованиях, проводимых на культивированных эпителиальных клетках роговицы, было обнаружено, что с этими и подобными растворенными веществами значительно снижаются уровни МАПК активации в ответ на гиперосмотическую нагрузку. Считается, что ороговение может быть опосредовано через МАПК (митоген-активируемая протеинкиназа), совместимые растворимые вещества могут предотвратить ороговение клеток, а также воспаление и другие повреждения.

АГК, в том числе молочная кислота и гликолевая кислота, в низкой концентрации широко применяются при уходе за кожей в качестве средства для мягкого отшелушивания. Считается, что АГК избирательно влияет на эпителиальные ороговения, тем самым уменьшая клеточную связь между корнеоцитами на самых глубоких уровнях рогового слоя. Это действие способствует отслаиванию наружного слоя кожи. Применение АГК, особенно с высокой концентрацией и низким значением рН, может приводить к быстрой потере клеток кожи, что заметно при "химическом пилинге". Тем не менее, отшелушивающий эффект АГК связывают не только с ее низким значением рН, поскольку многие продукты по уходу за кожей, содержащие АГК, имеют значение рН, близкое к нейтральному, и мягкое, но эффективное отслаивающее действие.

Соответственно, в одном варианте реализации изобретения, предпочтительная композиция содержит лактатный буфер. Предпочтительно, в этой композиции лактатного буфера поддерживается нейтральное или почти нейтральное значение рН. Эта композиция может быть целесообразной для проведения отшелушивания

ороговевших эпителиальных клеток таким образом, чтобы поддерживать целостность  
глазной поверхности. Удаление ороговевших клеток также может исключить  
образование сухих пятен на поверхности глаза и улучшить распределение слезной  
5 пленки по поверхности глаза. Кроме того, удаление ороговевшего эпителия может  
отпустить задержанные бокаловидные клетки и помочь восстановлению функции  
клеточных клубков, улучшая доставку муцинов к глазной поверхности. Сочетание этих  
двух эффектов может также быть целесообразным в стабилизации слезной пленки и в  
защите поверхности глаза. Лактатный буфер может быть также более биосовместимым  
10 с другими применяемыми обычно буферами, учитывая, что лактатная кислота является  
побочным продуктом метаболизма глюкозы и поэтому естественным образом  
содержится в слезах. Исследования показали, что лактат может участвовать в  
заживлении ран, стимулируя коллаген и синтез гиалуронана. Кроме того, при  
растворении в небольшом количестве, лактат может также служить в качестве  
15 внутриклеточного осмолита, который защищает поверхность глаза от  
гиперосмотической нагрузки по механизму, аналогичному или синергическому с  
совместимыми с осмопротектором растворимыми веществами. Осмозащитная  
способность лактата может способствовать дальнейшему уменьшению ороговения.

Композиции, содержащие АГК, предпочтительно молочную кислоту или лактат,  
20 могут быть приготовлены в соответствии с другими вариантами реализации изобретения,  
описанными в данном документе. Например, предпочтительный препарат может быть  
подобран из примеров препаратов, представленных в Таблице 1. Кроме того,  
предпочтительный препарат может быть подобран из Таблицы, приведенной ниже.

В этой связи, варианты реализации изобретения, описанные в данном документе, не  
ограничиваются перечисленными выше относительными количествами. Количество  
25 КМЦ может варьироваться от 0,01% масса/объем до 10% масса/объем, предпочтительно  
от 0,3% масса/объем до 5% масса/объем, более предпочтительно от 0,5% масса/объем  
до 1% масса/объем и наиболее предпочтительно 0,5% масса/объем. Другое  
предпочтительное относительное количество содержит: 0,1% масса/объем, 0,15% масса/  
объем, 0,2% масса/объем, 0,3% масса/объем, 0,4% масса/объем, 0,5% масса/объем, 0,6%  
30 масса/объем, 0,7% масса/объем, 0,8% масса/объем, 0,9% масса/объем, 1,0% масса/объем,  
1,5% масса/объем, 2% масса/объем, 3% масса/объем, 3,5% масса/объем, 4% масса/объем  
и 5% масса/объем. Количество ГК может варьироваться от 0,01% масса/объем до 10%  
масса/объем, предпочтительно от 0,05% масса/объем до 4% масса/объем, более  
предпочтительно от 0,1% масса/объем до 1% масса/объем и наиболее предпочтительно  
35 от 0,1% масса/объем до 0,15% масса/объем. Другое предпочтительное относительное  
количество содержит: 0,01% масса/объем, 0,02% масса/объем, 0,03% масса/объем, 0,04%  
масса/объем, 0,05% масса/объем, 0,06% масса/объем, 0,07% масса/объем, 0,08% масса/  
объем, 0,09% масса/объем, 0,1% масса/объем, 0,125% масса/объем, 0,15% масса/объем,  
0,2% масса/объем, 0,3% масса/объем, 0,4% масса/объем, 0,5% масса/объем, 0,6% масса/  
40 объем, 0,7% масса/объем, 0,8% масса/объем, 0,9% масса/объем, 1,0% масса/объем, 1,5%  
масса/объем, 2% масса/объем, 3% масса/объем, 3,5% масса/объем, 4% масса/объем и  
5% масса/объем.

Карбоксиметилцеллюлоза, применяемая в вариантах реализации изобретения,  
описанных в данном документе, предпочтительно может быть любого сорта, из  
45 которого возможно составить рецептуру для местного применения. Предпочтительно,  
карбоксиметилцеллюлозой является натрий-карбоксиметилцеллюлоза. Наиболее  
предпочтительно, карбоксиметилцеллюлозой является натрий-карбоксиметилцеллюлоза  
с небольшой вязкостью.

ГК, применяемая в вариантах реализации изобретения, описанных в данном документе, предпочтительно может быть любого сорта, из которого возможно составить рецептуру для местного применения. Предпочтительно, гиалуроновая кислота в форме гиалуроната натрия. В некоторых вариантах реализации изобретения, гиалуроновая кислота имеет характерную вязкость от около 0,5 м /кг до около 4,0 м /кг, более предпочтительно от около 0,9 м /кг до около 3,0 м /кг. В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения гиалуроновая кислота имеет среднюю молекулярную массу от около 2,0 до около 2,6 миллиона Дальтон. В некоторых других предпочтительных вариантах реализации изобретения гиалуроновая кислота имеет характерную вязкость от около 1,1 м /кг до около 2,0 м /кг. В некоторых других предпочтительных вариантах реализации изобретения гиалуроновая кислота имеет среднюю молекулярную массу от около 0,5 до около 1,2 миллиона Дальтон.

Количество глицерина, применяемого в вариантах реализации изобретения, описанных в данном документе, может варьироваться от около 0,5% масса/объем до около 2% масса/объем, и предпочтительно от 0,9% масса/объем до около 1,5% масса/объем, и наиболее предпочтительно 0,9% масса/объем или 1,0% масса/объем. В буферном агенте лактат/молочная кислота может использоваться любая подходящая соль лактата, наиболее предпочтительно - лактат натрия. Он может использоваться с концентрацией от 0,1% масса/объем до около 1,0% масса/объем, наиболее предпочтительно 0,3% масса/объем. В

некоторых вариантах реализации изобретения лактатный буфер может быть объединен с другими буферными агентами. Некоторые варианты реализации изобретения могут дополнительно содержать один или более консервантов, таких как хлорид бензалкония или Purite®.

Препараты, представленные в Таблицах 1 и 2 в данном документе не ограничивают объем изобретения, и могут быть изготовлены комбинированные составы и усовершенствованные формы этих препаратов. Например, некоторые варианты реализации изобретения могут совмещать один или более буферных агентов, таких как борная кислота и лактат натрия.

#### Пример 1

В одном испытании, описанном ниже, испытывалась вязкость растворов 0,5% КМЦ и 0,1% ГК в сравнении с вязкостью раствора, содержащего как 0,5% КМЦ, так и 0,1% ГК (Препарат 1 в приведенной выше таблице). При нескольких различных повторяемых испытаниях значение вязкости объединенного препарата было больше, чем прогнозируемое (рассчитанное сложением значений для отдельных препаратов). Это показывает, что для получения необходимой вязкости можно использовать меньшее количество КМЦ и/или ГК, чем количество, основанное на прогнозируемой вязкости, если вместо одного полимера использовать комбинированный состав.

Как утверждалось выше, свойство уменьшения вязкости при сдвиге является желательным свойством препаратов ГК. Однако ГК довольно дорогая по сравнению с КМЦ. В примере, где испытывалась вязкость растворов 0,5% КМЦ и 0,1% ГК и сравнивалась с вязкостью раствора, содержащего как 0,5% КМЦ, так и 0,1% ГК, уменьшение вязкости при сдвиге может быть определено количественно как относительная вязкость в сантипуазах (спз) при 1/s к вязкости при 10/s. Эти результаты кратко сформулированы в ниже Таблице 3, а также проиллюстрированы на Фигуре 1. Фигура 2 иллюстрирует вязкость в спз при 60 об/мин.

Хотя КМЦ в препарате содержится больше, чем ГК, коэффициент уменьшения вязкости при сдвиге в комбинированном составе высокий - близкий к коэффициенту

ГК в чистом виде. Это показывает, что для уменьшения вязкости при сдвиге может быть приготовлен препарат КМЦ с примесью ГК.

В настоящее время неизвестно, является ли соотношение 0,5% КМЦ к 0,1% ГК оптимальным для этих полимеров. Еще больший положительный эффект в отношении вязкости и большее уменьшение вязкости при сдвиге могут быть реализованы в несколько ином комбинированном составе КМЦ и ГК.

Не привязываясь к теории, возможно, что неожиданное увеличение вязкости демонстрирует, что полимеры имеют неожиданное позитивное взаимодействие. Маловероятно, что этим взаимодействием является взаимодействие зарядов, так как оба вещества - гиалуронат натрия и натрий-карбоксиметилцеллюлоза - имеют небольшой отрицательный заряд в растворе. Вероятно, взаимодействием является переплетение цепей макромолекул, которое может иметь положительную клиническую эффективность. Можно высказать теоретическое предположение, что в отношении течения или симптомов болезни, КМЦ может иметь большую прочность связи с клетками роговицы, а ГК лучше действует как смазка, но меньше задерживается на поверхности глаза. В комбинированном составе КМЦ способствует задерживанию ГК с помощью зацепления между молекулами клеточной мембраны.

Преимущество системы ГК-КМЦ-роговица в том, что смазывающее вещество в ней имеет более продолжительное действие. Кроме того, поскольку оба полимера, как было описано, способствуют миграции клеток *in vitro*, возможно объединенное усиленное положительное воздействие *in vivo*.

#### Пример 2

Тестирование проводилось на добровольцах с применением двух препаратов КМЦ-ГК. В первом препарате применяли 0,5% КМЦ/0,1% ГК, препарат ("EDNP-1"), представленный выше в Таблице 1 как Препарат 1. Во втором препарате применяли 0,5% КМЦ/0,15% ГК, препарат ("EDNP-2"), представленный выше в Таблице 1 как Препарат 2. Два препарата были сопоставлены с существующим продуктом, заведомо эффективным в лечении сухости глаз - Refresh® Tears, содержащим 0,5% КМЦ, соли и Purite® ("Refresh"). Важно отметить, что продукт Refresh не применяется в исследовании, строго говоря, он исполняет контролируемую роль и имеет небольшую терапевтическую активность (например, чистый физиологический раствор). Точнее, продукт Refresh представляет собой обоснованный, результативный продукт, который заведомо эффективен в лечении сухого глаза.

В каждой испытываемой группе было около 100 человек, прием лекарств проводился по мере надобности, по меньшей мере два раза в день, в течение 90 дней. Первичным ожидаемым результатом было изменение в индексе заболевания глазной поверхности (OSDI) на 90-й день испытаний. OSDI представляет собой стандартизированный тест, состоящий из 12 вопросов, с помощью которого выявляют у пациентов существование и серьезность различных признаков болезни сухости глаз, включая светочувствительность, воспринимаемую глазом зернистость, снижение остроты зрения, глаз в состоянии покоя в разное время и при выполнении различных видов деятельности.

Испытуемая группа состояла из наблюдаемых в настоящее время пользователей глазных капель, со степенью симптоматики от легкой до тяжелой и с объективными симптомами сухости глаз, с тем, чтобы получить в целом неоднородную совокупность (объектов статистического исследования), обеспечивающую хорошее представление об эффективности двух исследуемых препаратов. И, следовательно, в исследовании принимала участие группа людей со значением OSDI между 18 и 65, временем разрыв слезной пленки (ВРСП) менее 10 секунд и с проявлением некоторого окрашивания

поверхности роговицы и/или конъюнктивы. Пациенты, у которых наблюдалось особо тяжелое состояние сухости глаз, были исключены.

5 Фигуры 3А-Ф иллюстрируют среднеарифметическую количественную оценку OSDI в конкретных подкатегориях для исследуемых препаратов. На Фигуре 3А наблюдается большее улучшение глазных симптомов по OSDI для EDNP-1, чем для Препарата 2 и продукта Refresh. Это подтверждается более низкими среднеарифметическими значениями на OSDI шкале (или улучшением по сравнению с исходным уровнем) в конце 90-дневного периода. На Фигуре 3В, иллюстрирующей срединные показатели OSDI глазных симптомов, также видно, что EDNP-1 дает большее срединное улучшение по сравнению с другими препаратами.

10 На Фигуре 3С проиллюстрировано, что среднеарифметические показатели OSDI функции зрения для EDNP-1 также демонстрируют наибольший уровень улучшения по сравнению с EDNP-2 и Refresh в конце 90-дневного периода. На Фигуре 3D на срединной OSDI шкале функции зрения видно, что EDNP-1 немного лучше, чем Refresh.

15 Фигура 3Е иллюстрирует, что среднеарифметические показатели OSDI для инициированных окружающей средой заболеваний также изображают наибольшее улучшение для EDNP-1 по сравнению с EDNP-2 и Refresh в конце 90-дневного периода. Срединные показатели, проиллюстрированные на Фигуре 3F, показывают, что EDNP-1 и -2 лучшего качества, чем Refresh.

20 Фигура 3G выглядит особым образом, чтобы по шкале симптомов сухости осознать изменения степени сухости глаз в ходе продолжительности исследования. Несмотря на то, что для всех композиций было отмечено улучшение в рамках настоящего изобретения по сравнению с исходным уровнем, EDNP-1 продемонстрировал значительное превосходство в ходе исследования.

25 Фигура 3H иллюстрирует результаты применения EDNP-1 по сравнению с Refresh в исследуемой подгруппе пациентов, страдающих от тяжелой стадии сухости глаз, что подтверждается показателями объединенного окрашивания роговицы и конъюнктивы, превышающими или равными 15 (релевантность окрашивания к степени тяжести сухости глаз рассмотрена более подробно ниже). В данном исследовании EDNP-1 действует лучше, чем Refresh, при всех последующих осмотрах с 7-го по 90-й день, что проиллюстрировано снижением на OSDI шкале по сравнению с исходным уровнем.

30 Фигура 3I иллюстрирует изменение на шкале окрашивания (опять же, рассмотренное более подробно ниже) для исследуемой подгруппы пациентов, страдающих от тяжелой стадии сухости глаз, основываясь на симптомах сухости глаз, превышающих или равных 66 по визуальной аналоговой шкале ВАШ. По шкале ВАШ симптомов сухости глаз производится оценка общей тяжести сухости глаз у пациента на протяжении недели, где показатель равный нулю указывает на отсутствие сухости глаз, а максимально возможный показатель 100 свидетельствует о максимальной степени сухости. Шкалой ВАШ степени сухости глаз измеряется один симптом сухости глаз, в отличие от шкалы OSDI, при помощи которой производится комплексная оценка симптомов сухости глаз, в том числе дискомфорт в глазах, инициированные окружающей средой симптомы, и симптомы, связанные с остротой зрения. В данном случае препарат EDNP-1 действует лучше, чем Refresh, на уменьшение окрашивания роговицы и конъюнктивы в ходе исследования.

45 На Фигуре 4 представлен график, иллюстрирующий среднее изменение времени разрыва слезной пленки, в секундах, от начала исследования в течение 90 дней. В данном случае препарат EDNP-2 продемонстрировал большее среднее изменение времени разрыва слезной пленки, по сравнению с EDNP-1 и Refresh.

Фигура 5 иллюстрирует среднее изменение в ходе исследования по сравнению с исходным уровнем объединенного окрашивания роговицы и конъюнктивы у всей группы, подлежащей лечению. Как правило, окрашивание роговицы и конъюнктивы определяется при введении в глаз красителя, такого как флуоресцеин, бенгальский розовый и лиссамин зеленый, способного окрашивать открытые поверхности глаза. Окрашиванием, предположительно, обозначаются области глаза, которые были повреждены в результате сухости глаза, и было предположено, что красители окрашивают глазные эпителиальные поверхности, в которых отсутствует защитный белковый слой муцина или так или иначе присутствуют открытые, незащищенные поверхности эпителиальных клеток. Глазное окрашивание может быть оценено на основе расположения и степени окрашивания в различных участках и областях глаза. Например, роговица может быть подразделена на несколько секций, степень окрашивания измеряют и оценивают в баллах. Подобное количественное оценивание может применяться и для конъюнктивы. Примеры таких методик можно найти, например, в Foulks, "Challenges and Pitfalls in Clinical Trials of Treatments for Dry Eye," *Ocular Surface*, V. 1, N. 1, pp. 20-30 (2003); и Baudouin, et al, "Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease," *Eur J Ophthalmol*, 2012; 22(5):751-761.

В настоящем исследовании модифицированная NEI Сетка была применена в общей сложности для 11 зон, распределенных по всему глазу. Количественное оценивание проводилось с использованием аналогичного научного обоснования для исследования Бодуена, изложенного выше, где различные зоны глаза оценивались в баллах по выраженности окрашивания, которая, следовательно, обозначала степень тяжести сухости глаз. В данном случае препараты EDNP-1 и -2 лучше, чем Refresh, уменьшали глазное окрашивание, особенно, к концу исследования.

Фигура 6 иллюстрирует средние показатели окрашивания роговицы и конъюнктивы, прослеженные в ходе исследования для клинически важной подгруппы для окрашивания, которые сравнивали с показателями окрашивания в начале исследования. Клинически важный показатель окрашивания был установлен на уровне больше или равно 15, и клинически важная подгруппа для окрашивания была определена как аналогичная. Этот показатель использовался в качестве индикатора для пациентов, страдающих от более тяжелой степени сухости глаз, и количественное оценивание означает, что по меньшей мере треть из 11 глазных зон будет иметь показатель окрашивания больше 1. В данном случае, препараты EDNP-1 и -2 были значительно лучше, чем Refresh, для уменьшения окрашивания роговицы и конъюнктивы в исследуемой группе людей с тяжелой степенью сухости глаз, что видно из улучшения (уменьшения) показателей окрашивания.

Фокусируя внимание на степени окрашивания роговицы в клинически важной подгруппе, Фигура 7 иллюстрирует среднее улучшение в ходе исследования по сравнению с исходным уровнем в этой группе. В частности, на завершающем этапе исследования было установлено, что EDNP-1 намного качественней двух других препаратов уменьшает степень окрашивания роговицы и лечит как таковую сухость глаз в группе, демонстрирующей клиническую важность глазного окрашивания. EDNP-2 также немного лучше, чем Refresh.

На Фигуре 8 проиллюстрирован график изменения отслеживаемых в ходе всего исследования средних показателей окрашивания роговицы для всех пациентов. В данном случае препараты EDNP-1 и -2 были лучше, чем препарат Refresh, при этом EDNP-1 демонстрирует наибольшее уменьшение степени окрашивания роговицы по сравнению

с исходным уровнем, в сравнении с другими исследуемыми материалами. Таким образом, исследуемые препараты обеспечивают терапевтический положительный эффект у большинства участников исследования, а не только у группы, показывающей клиническую важность глазного окрашивания.

### 5 Пример 3

Другое клиническое испытание проводили на людях-добровольцах. В данном случае 365 пользователей контактных линз были распределены по группам случайным образом в соотношении 2:1 с распределением лечения со стратификацией по контактным линзам из 6 типов гидрогеля, кремния гидрогеля, и жестких газопроницаемых контактных линз. Их проинструктировали вводить от 1 до 2 капель исследуемых глазных капель в каждый глаз минимум 4 раза в день в течение 90 дней. Одним из этих назначений может быть настройка контактной линзы на износ путем нанесения от 1 до 2 капель на внутреннюю поверхности контактной линзы перед ее вкладыванием в глаз. Сравнение Препарата 1 с глазными каплями Refresh Tears® ("Refresh") для этого исследования описано выше.

Пользователи контактных линз были распределены по испытываемым группам случайным образом в пятнадцати различных местах в Соединенных Штатах, при этом 350 пациентов (95,9%) завершили исследование. Не было существенного различия в испытываемых группах по возрасту, полу или расе, или в отношении количества досрочно завершивших терапию.

Как проиллюстрировано на Фигуре 9, глазные симптомы жжения и покалывания в течение дня оценивались по ВАШ шкале жжения/покалывания на протяжении всего периода в 90 дней. Статистически значительное улучшение в уменьшении симптомов жжения и покалывания по сравнению с исходным уровнем у пользователей Препарата 1 было продемонстрировано на 7-й, 30-й и 90-й день. Кроме того, к концу 90-дневного периода Препарат 1 продемонстрировал статистически значительную разницу и улучшение в уменьшении симптомов жжения и покалывания по сравнению с Refresh.

На Фигуре 10 сопоставлены показатели лечения симптома сухости глаз после применения Препарата 1 и Refresh. В данном случае Препарат 1 продемонстрировал значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем степени сухости на 7-й, 30-й, 60-й и 90-й день от начала применения. Также Препарат 1 продемонстрировал статистически значительное улучшение в уменьшении глазной сухости в сравнении с Refresh по меньшей мере за 60 и 90 дней. Это показывает, что Препарат 1 обеспечивает наиболее качественное долгосрочное уменьшение глазной сухости.

На Фигуре 11 сопоставлено развитие эпителиопатии края век (ЭКВ) между Препаратом 1 и Refresh. ЭКВ является заболеванием краевой конъюнктивы верхнего века с симптомами сухости глаз. ЭКВ может быть связано с механическим воздействием во время моргания в результате воспаления поверхности глаза. ЭКВ оценивали в исследовании с лиссамином зеленым по шкале Корба (Korb et al, 2010). Верхнее веко выворачивалось с большой осторожностью, чтобы избежать контакта с областью края века. Для ЭКВ наблюдения использовался белый свет от низкой до умеренной интенсивности с диффузором, оценка ЭКВ проводилась от 0 (<2 мм) до 3 (>10 мм), на основании пораженного горизонтального отрезка, и от 0 (<25%) до 3 (>75%) на основании пораженной средней сагиттальной верхушки. Отдельные отметки для этих 2 полученных данных были усреднены для окончательной степени окрашивания в лиссамин зеленый края века каждого глаза. В данном случае Препарат 1 продемонстрировал улучшение в уменьшении ЭКВ по сравнению с исходным уровнем и был значительно лучше, чем Refresh, в конце 90-дневного периода.

Соответственно, это исследование показывает, что Препарат 1 более качественно, чем Refresh, уменьшает интенсивность симптомов и лечит сухость глаз.

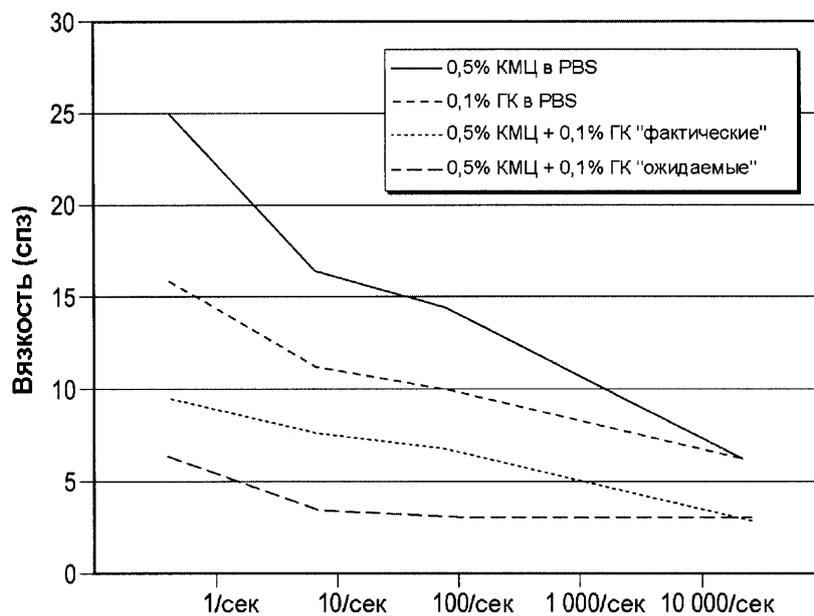
Настоящее изобретение не должно быть ограничено в объеме из-за приведенных в качестве примера вариантов реализации, которые предназначены только в качестве иллюстраций отдельных аспектов изобретения. Благодаря внимательному чтению этого описания, в том числе формулы изобретения, поданных первоначально, различные модификации изобретения будут очевидны для специалистов в данной области. Предполагается, что все такие модификации попадают под объем прилагаемой формулы изобретения.

10

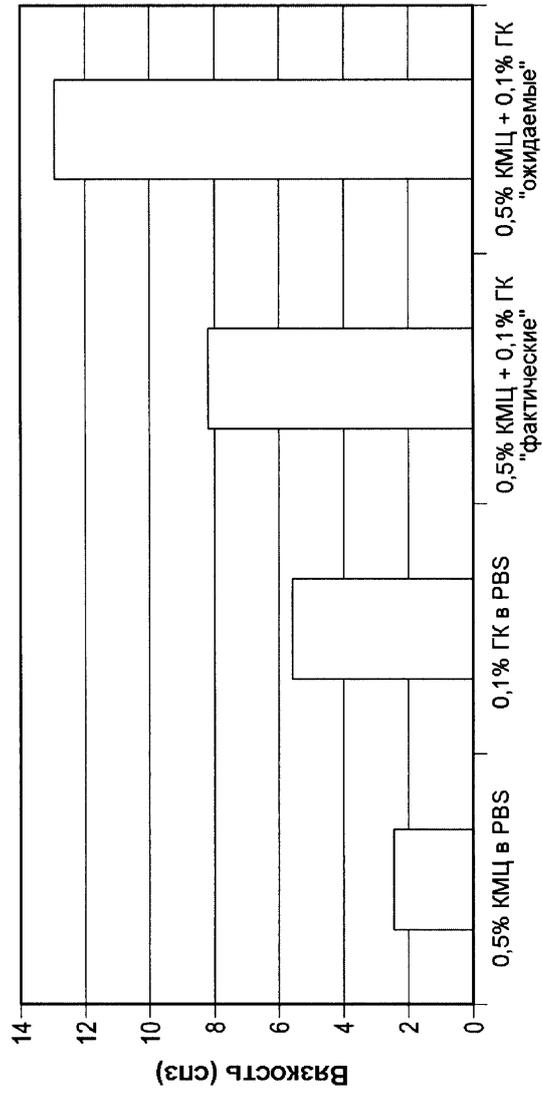
(57) Формула изобретения

1. Композиция, подходящая в качестве слезозаменителя, содержащая  
0,5% масса/объем натрий-карбоксиметилцеллюлозы;  
0,9% масса/объем глицерина;  
15 0,1% масса/объем гиалуроната натрия;  
0,01% масса/объем Purite;  
0,7% масса/объем борной кислоты;  
0,2% масса/объем декагидрата бората натрия;  
0,1% масса/объем дигидрата цитрата натрия;  
20 0,14% масса/объем хлорида калия;  
0,006% масса/объем дигидрата хлорида кальция;  
0,006% масса/объем гексагидрата хлорида магния;  
0,5% масса/объем эритрита;  
гидроксид натрия или соляную кислоту для доведения рН до 7,2;  
25 воду для инъекций или очищенную воду до 100% объема.
2. Композиция, подходящая в качестве слезозаменителя, содержащая  
0,5% масса/объем натрий-карбоксиметилцеллюлозы;  
1,0% масса/объем глицерина;  
0,1% масса/объем гиалуроната натрия;  
30 0,3% масса/объем лактата натрия;  
0,14% масса/объем хлорида калия;  
0,006% масса/объем дигидрата хлорида кальция;  
0,006% масса/объем гексагидрата хлорида магния;  
0,5% масса/объем эритрита;  
35 0,25% масса/объем левокарнитина;  
гидроксид натрия или соляную кислоту для доведения рН до 6,2-7,0;  
воду для инъекций или очищенную воду до 100% объема.
3. Способ улучшения остроты зрения человека, нуждающегося в этом, включающий местное введение данному человеку в эффективном количестве композиции по п. 1 или  
40 2.
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что данный человек страдает от синдрома сухого глаза.

45

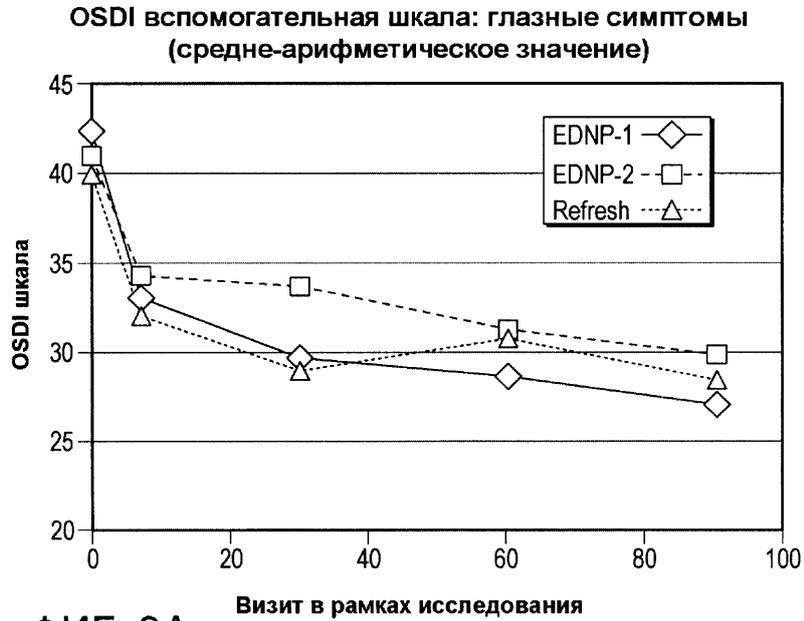


ФИГ. 1

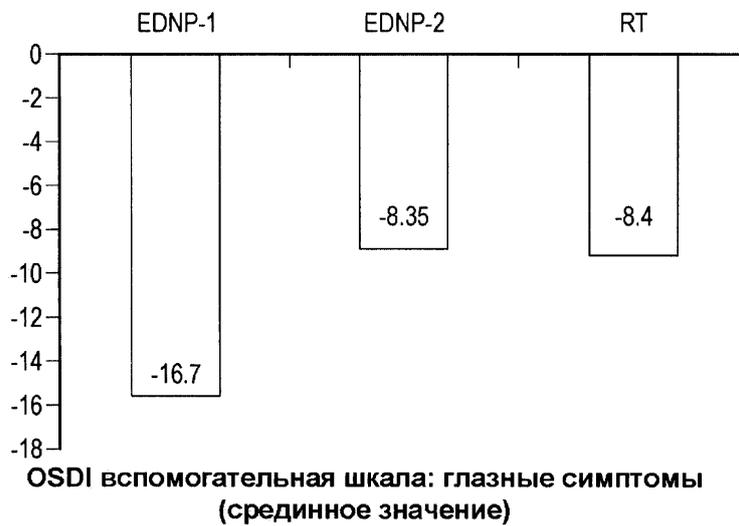


ФИГ. 2

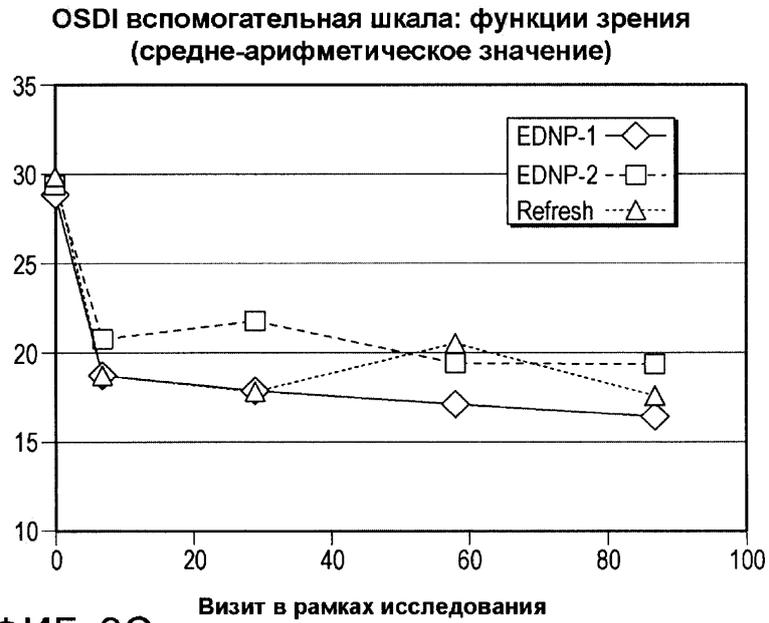
3/12



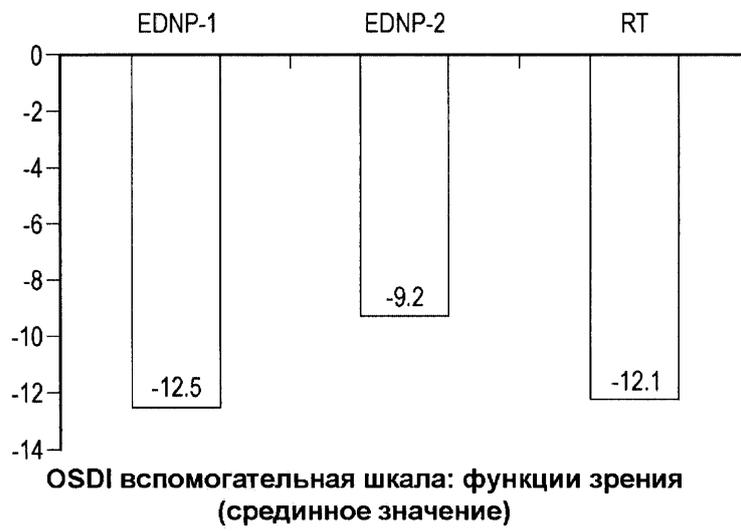
**ФИГ. 3А**



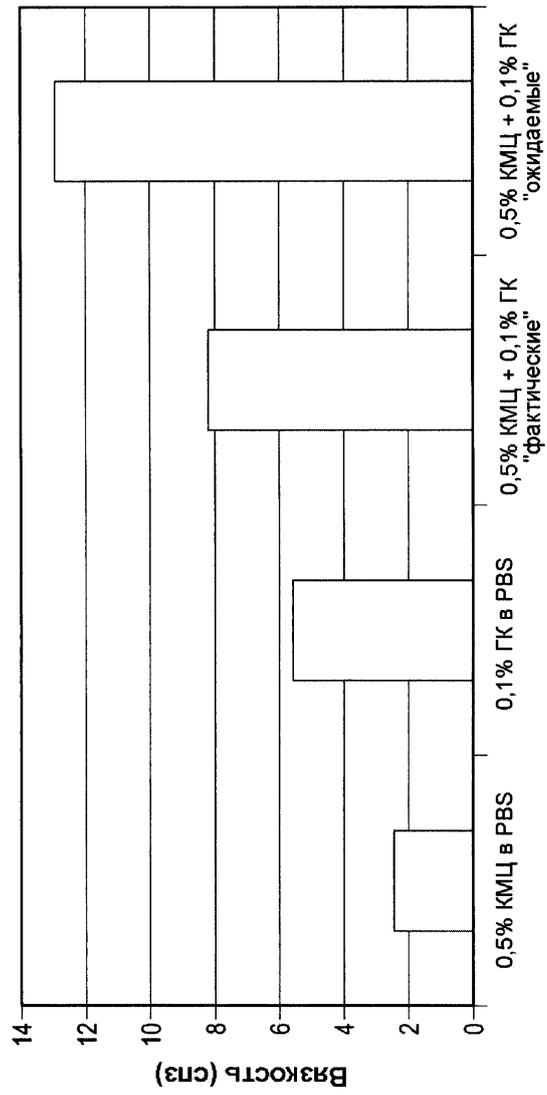
**ФИГ. 3В**



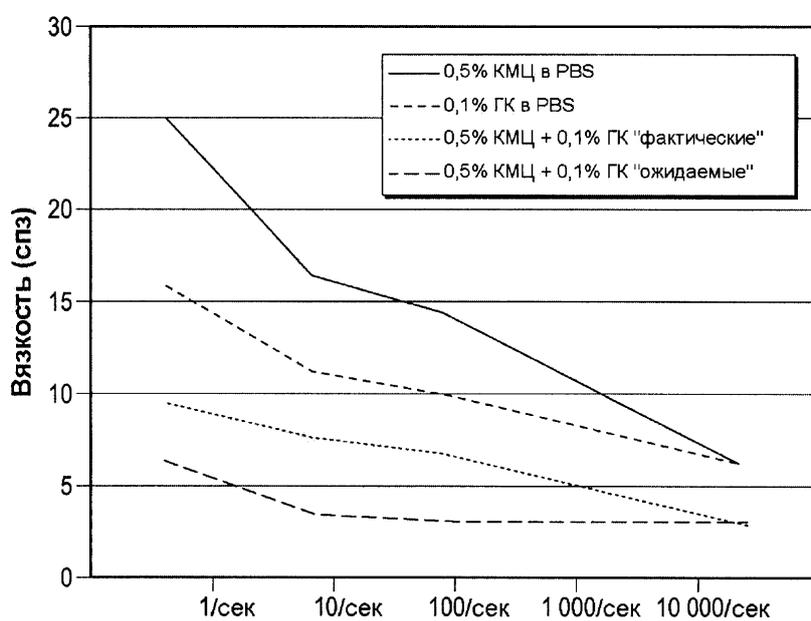
**ФИГ. 3С**



**ФИГ. 3D**

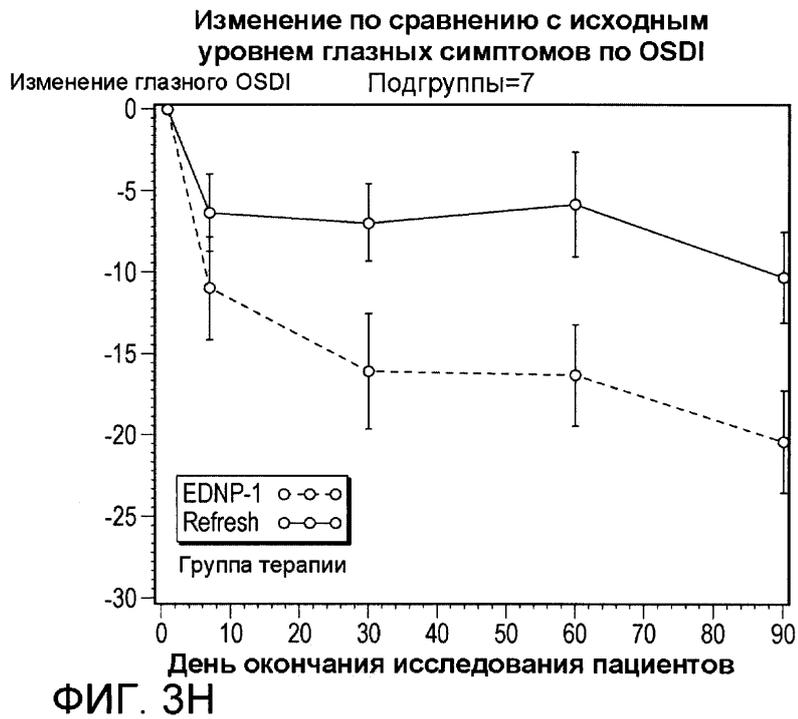
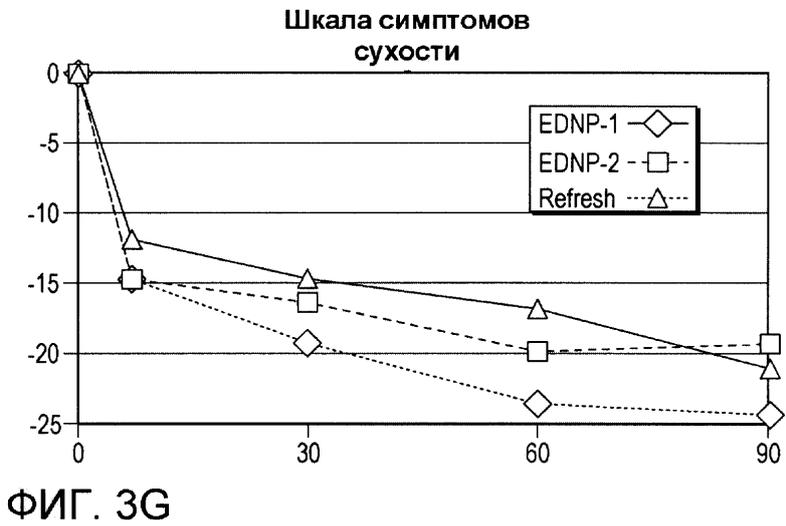


ФИГ. 3Е

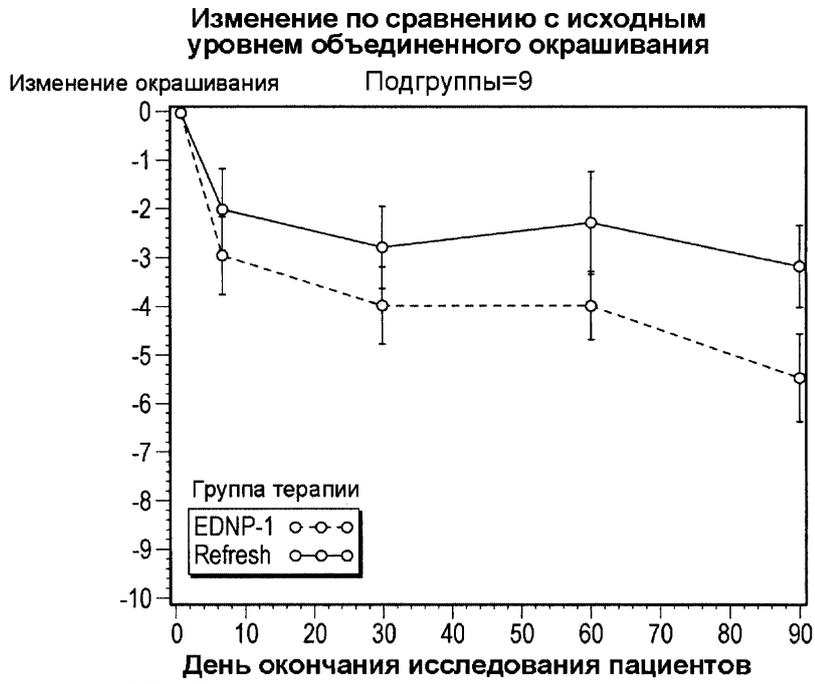


ФИГ. 3F

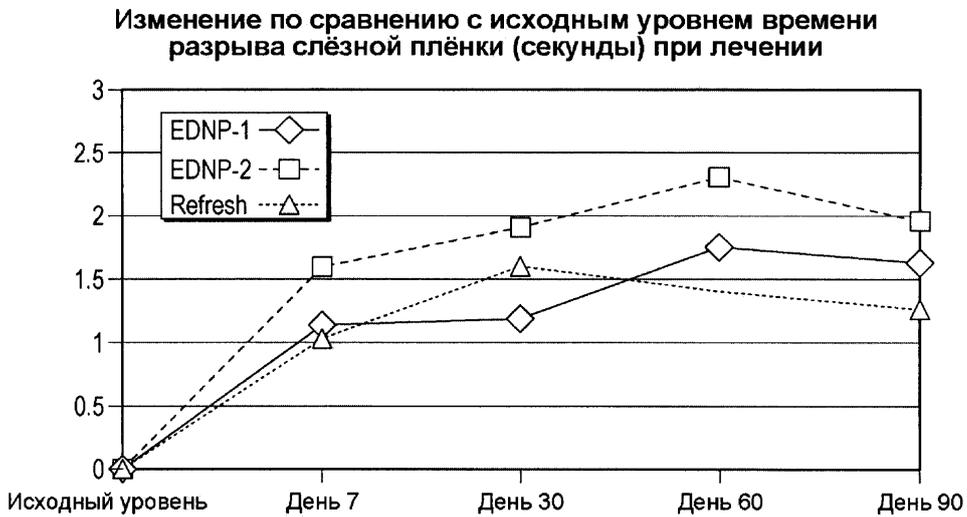
7/12



8/12

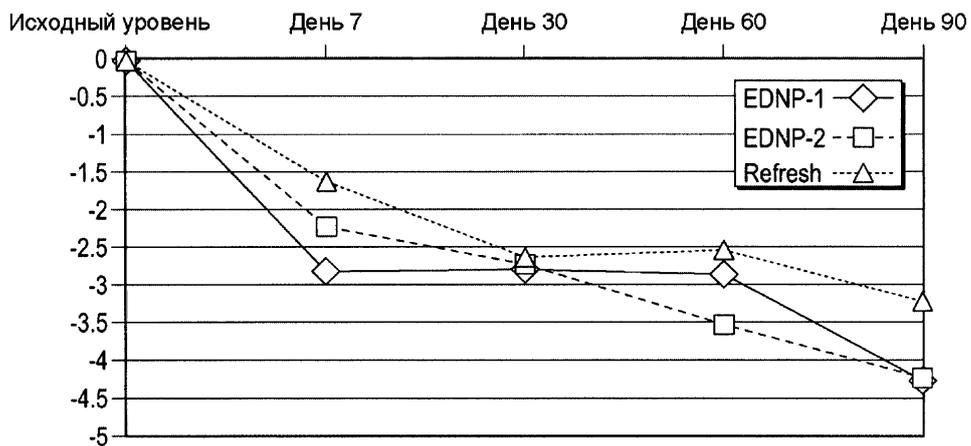


ФИГ. 3I



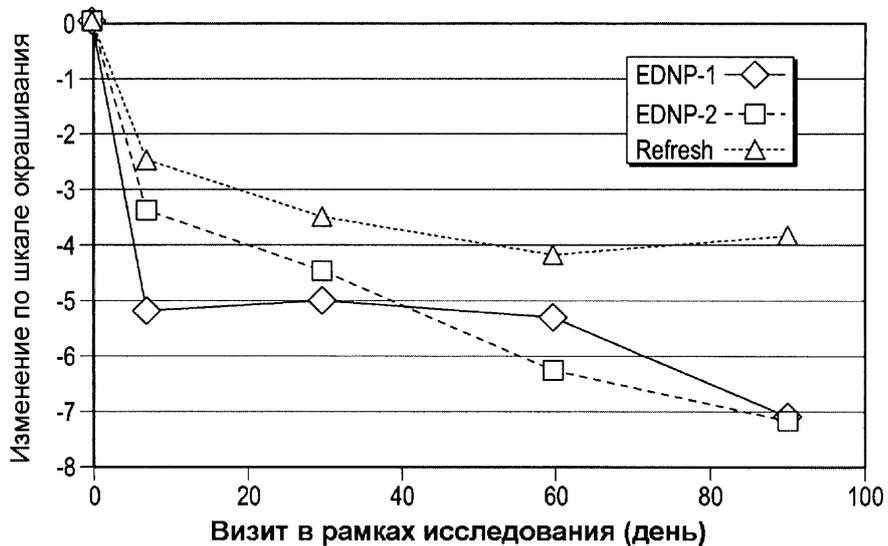
ФИГ. 4

**Изменение по сравнению с исходным уровнем объединенного окрашивания роговицы и конъюнктивы при лечении**



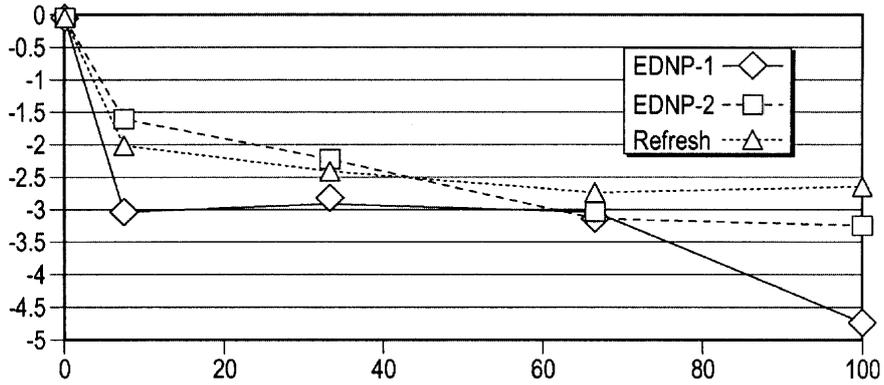
**ФИГ. 5**

**Изменение по сравнению с исходным уровнем объединенного окрашивания роговицы и конъюнктивы - клинически важная подгруппа**



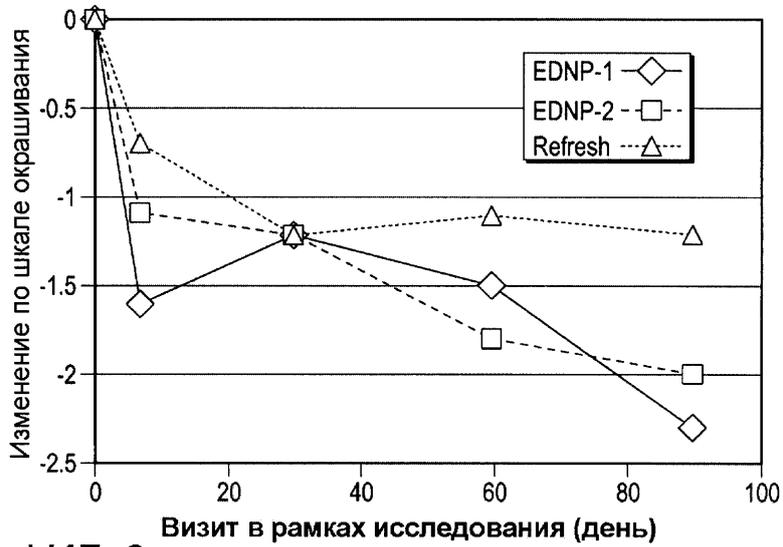
**ФИГ. 6**

Изменение по сравнению с исходным уровнем окрашивания роговицы для клинически важной подгруппы



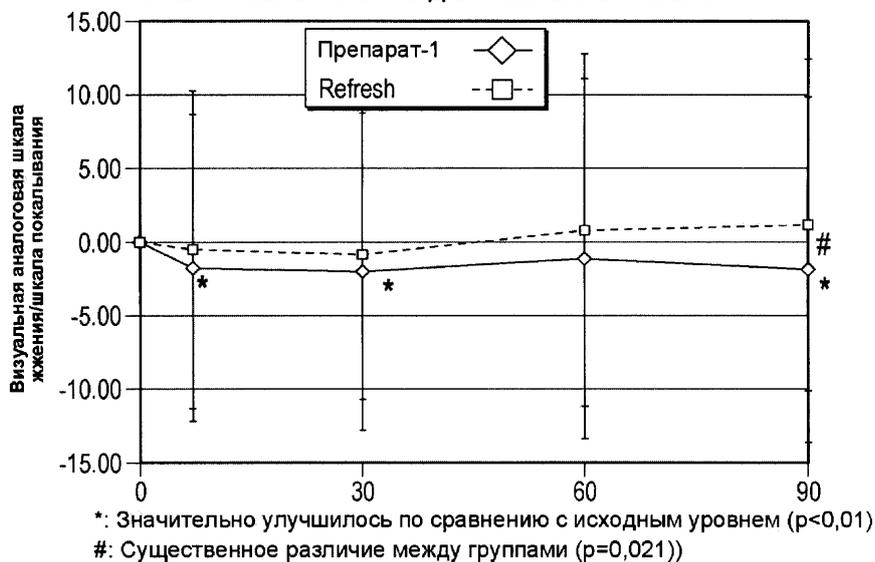
ФИГ. 7

Изменение по сравнению с исходным уровнем окрашивания роговицы



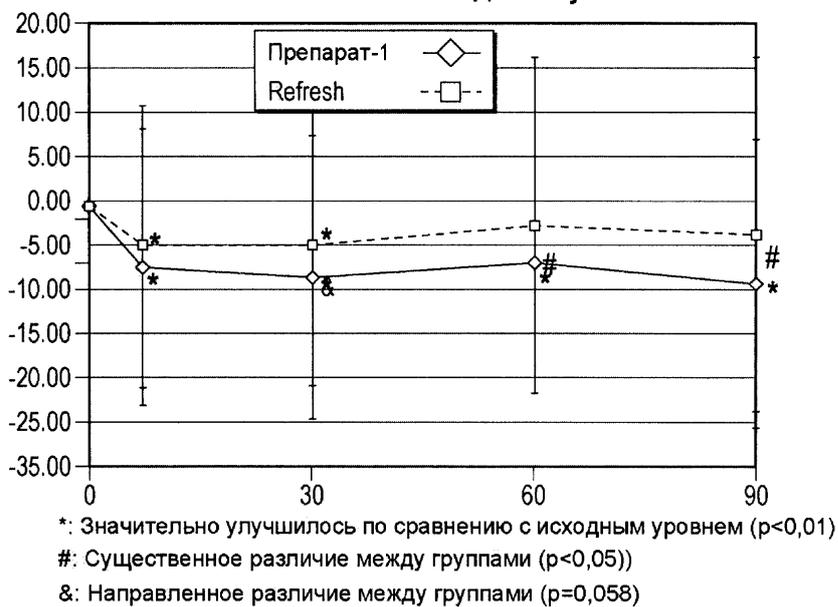
ФИГ. 8

Глазные симптомы в течение дня – жжение/ покалывание

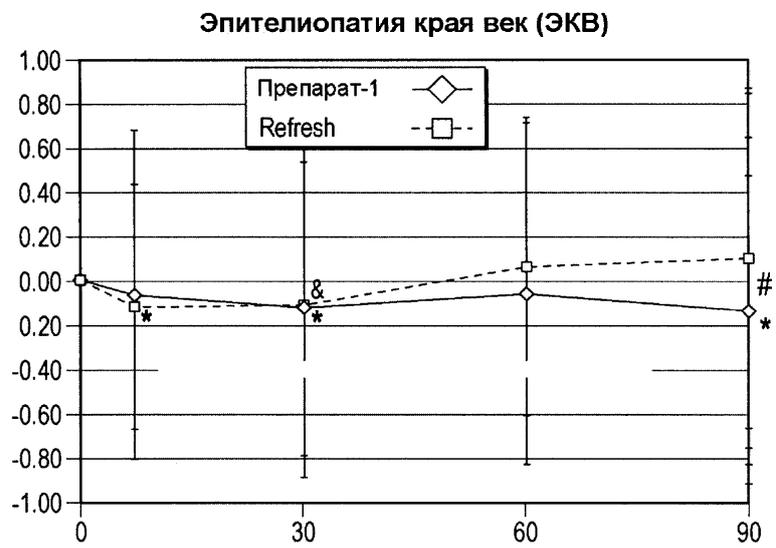


ФИГ. 9

Глазной симптом в течение дня – сухость



ФИГ. 10



\*: Значительно улучшилось по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ )

&: Направленно улучшилось по сравнению с исходным уровнем ( $p = 0,078$ )

#: Существенное различие между группами ( $p = 0,009$ )

**ФИГ. 11**