

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044560**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>A61K 31/46</i> (2006.01)
2023.09.06		<i>A61K 47/02</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		<i>A61K 47/10</i> (2017.01)
201892703		<i>A61K 47/12</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		<i>A61K 47/18</i> (2017.01)
2017.05.24		<i>A61K 47/26</i> (2006.01)
		<i>A61K 47/38</i> (2006.01)
		<i>A61K 9/08</i> (2006.01)

(54) **ВОДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АТРОПИН**

(31) 10201604200P	(56) JP-A-1203320
(32) 2016.05.25	WO-A1-2015200361
(33) SG	JP-A-2007308398
(43) 2019.04.30	
(86) PCT/JP2017/019423	
(87) WO 2017/204262 2017.11.30	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:	
СИНГАПУР ХЕЛТ СЕРВИСИЗ ПТЕ ЛТД; НАНЬЯН ТЕКНОЛОДЖИКАЛ ЮНИВЕРСИТИ (SG); САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)	
(72) Изобретатель:	
Тан Дональд, Бойерман Роджер (SG), Асада Хироюки, Такахаси Киохей, Саканака Кодзи, Моримото Такаси, Фудзисава Тоёми (JP)	
(74) Представитель:	
Медведев В.Н. (RU)	

(57) В изобретении раскрыта водная композиция для сдерживания и/или предотвращения прогрессирования миопии, содержащая 0,001-0,1% (м/об) атропина или его соли, гидроксиэтилцеллюлозу в качестве водорастворимого полимера и буфер (I), которая характеризуется интервалом pH от 3,5 до 6, в которой буфер (I) представляет собой фосфатный буфер и которая не содержит дейтерированную воду.

B1

044560

044560

B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение главным образом относится к водной композиции, которая содержит атропин или его соль (далее в настоящем описании также именуемые просто "атропин").

Предшествующий уровень техники

Миопия, тип рефракционной аномалии, представляет собой состояние глаз, при котором свет, поступающий в глаз с расстояния, не фокусируется на сетчатке, но фокусируется перед сетчаткой, что вызывает кажущееся нечеткое изображение объекта. Известно, что миопию вызывает осевая длина глаза (длина от роговой оболочки до сетчатки), которая длиннее нормальной (осевая миопия), или избыточно высокие преломляющие способности роговой оболочки или хрусталика (рефракционная миопия).

Известно, что атропин характеризуется свойством предотвращения удлинения осевой длины глаза. Например, в источнике Патентная литература 1 раскрыто, что композиция, содержащая менее 0,025% атропина, сдерживает или предотвращает прогрессирование миопии.

С другой стороны, офтальмологический раствор атропина применяется в качестве мидриатического средства, а также снижает аккомодацию. Офтальмологический раствор атропина при закапывании в глаз расслабляет сфинктер зрачка радужной оболочки и, таким образом, индуцирует мидриаз, который вызывает ослепление, которое продолжается в течение периода, во время которого поддерживается действие офтальмологического раствора атропина, а также снижает аккомодацию хрусталика, приводящую к слабостью остроте зрения вблизи. Этот эффект может затруднять выполнение повседневной деятельности. Следовательно, крайне желательно, чтобы лекарственное средство для сдерживания или предотвращения прогрессирования миопии индуцировало бы меньшую степень мидриаза и меньшую потерю аккомодацию таким образом, чтобы повысить качество жизни (QOL).

Список ссылок

Патентная литература

[Патентная литература 1] WO 2012/161655

Краткое содержание сущности изобретения

Техническая проблема

Цель настоящего изобретения состоит в установлении водной композиции, содержащей атропин, которая обладает сильным действием на сдерживание удлинения аксиальной длины глаза и улучшение состояния при рефракционной аномалии. Важной целью является установление водной композиции, содержащей атропин, которая индуцирует меньшую степень мидриаза, а также меньшую потерю аккомодации. Другой целью настоящего изобретения является установление водной композиции, содержащей атропин, вязкость которой не уменьшается с течением времени, и в которой атропин или его соль являются стабильными.

Решение проблемы

Авторы настоящего изобретения интенсивно исследовали способы решения вышеупомянутой проблемы и в результате установили, что водная композиция, содержащая 0,001-0,1% (м/об) атропина или его соли, гидроксиэтилцеллюлозу в качестве водорастворимого полимера и буфер (I), которая характеризуется интервалом pH от 3,5 до 6, в которой буфер (I) представляет собой фосфатный буфер, и которая не содержит дейтерированную воду, неожиданно обладает активным действием на сдерживание удлинения аксиальной длины глаза и улучшение состояния при рефракционной аномалии без ухудшения мидриатического действия атропина. Кроме того, авторы настоящего изобретения также установили, что вышеуказанная водная композиция, но которая не содержит хлорида бензалкония или содержит ограниченное количество хлорида бензалкония (менее 50 чнм), обладает более низким мидриатическим действием. Кроме того, авторы настоящего изобретения также установили, что в вышеуказанной водной композиции, содержащей атропин или его соль и гидроксиэтилцеллюлозу в качестве водорастворимого полимера, которая характеризуется интервалом от 3,5 до 6, добавление неионного регулятора тоничности раствора позволяет с течением времени сдерживать снижение вязкости, придаваемое водорастворимым полимером, и дополнительно поддерживать стабильность атропина или его соли. Ожидают, что водная композиция согласно настоящему изобретению сдерживает или предотвращает прогрессирование миопии и приводит к меньшей степени мидриаза и меньшей потере аккомодации, для того, чтобы быть оптимальной с учетом качества жизни.

Таким образом, настоящее изобретение относится к следующему:

Пункт 1.

Водная композиция для сдерживания и/или предотвращения прогрессирования миопии, содержащая 0,001-0,1% (м/об) атропина или его соли, гидроксиэтилцеллюлозу в качестве водорастворимого полимера и буфер (I), которая характеризуется интервалом pH от 3,5 до 6, в которой буфер (I) представляет собой фосфатный буфер, и которая не содержит дейтерированную воду.

Пункт 2.

Водная композиция по п.1, дополнительно содержащая цитратный буфер в качестве буфера (II).

Пункт 3.

Водная композиция по п.1 или 2, которая дополнительно содержит менее 50 чнм хлорида бензалкония.

Пункт 4.

Водная композиция по п.1 или 2, которая не содержит хлорид бензалкония.

Пункт 5.

Водная композиция по любому одному из пп.1-4, дополнительно содержащая неионный регулятор тоничности раствора.

Пункт 6.

Водная композиция по п.5, в которой неионный регулятор тоничности раствора представляет собой по меньшей мере один регулятор тоничности раствора, выбранный из группы, состоящей из глицерина, маннита, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глюкозы, сорбита, ксилита и трегалозы.

Пункт 7.

Водная композиция по п.5 или 6, в которой неионный регулятор тоничности раствора представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из глицерина и маннита.

Пункт 8.

Водная композиция по любому одному из пп.5-7, в которой неионный регулятор тоничности раствора представляет собой глицерин.

Пункт 9.

Водная композиция по любому одному из пп.1-8, в которой концентрация буфера составляет 0,001-10% (м/об).

Пункт 10.

Водная композиция по любому одному из пп.2-9, в которой концентрация цитратного буфера составляет 0,001-1,0% (м/об).

Пункт 11.

Водная композиция по п.10, в которой концентрация цитратного буфера составляет 0,01-0,05% (м/об).

Пункт 12.

Водная композиция по любому одному из пп.1-11, в которой концентрация водорастворимого полимера составляет 0,01-5% (м/об).

Пункт 13.

Водная композиция по любому одному из пп.5-12, в которой концентрация неионного регулятора тоничности раствора составляет 0,01-10% (м/об).

Пункт 14.

Водная композиция по любому одному из пп.1-13, которая характеризуется интервалом pH от 4 до 5.

Пункт 15.

Водная композиция по любому одному из пп.1-13, которая характеризуется интервалом pH от 4 до 6.

Пункт 16.

Водная композиция по любому одному из пп.1-15, в которой концентрация фосфатного буфера составляет 0,01-1,0% (м/об).

Пункт 17.

Водная композиция по любому одному из пп.1-16, в которой концентрация атропина или его соли составляет 0,001-0,025% (м/об).

Пункт 18. Водная композиция по любому одному из пп.1-17, в которой концентрация атропина или его соли составляет 0,001-0,01% (м/об).

Пункт 19.

Водная композиция по любому одному из пп.1-18, в которой атропин или его соль представляет собой сульфат атропина или его гидрат.

Пункт 20.

Водная композиция по любому одному из пп.1-19, где водная композиция представляет собой глазные капли.

Пункт 21.

Применение водной композиции по любому одному из пп.1-20 для сдерживания и/или предотвращения прогрессирования миопии.

Пункт 22.

Применение водной композиции по любому одному из пп.1-20 при получении лекарственного средства для сдерживания и/или предотвращения прогрессирования миопии.

Пункт 23.

Способ сдерживания и/или предотвращения прогрессирования миопии, включающий введение композиции по любому одному из пп.1-20.

Преимущественный эффект настоящего изобретения

Как очевидно следует из результатов тестирования, которые будут описаны ниже, было показано, что водная композиция, содержащая 0,001-0,1% (м/об) атропина или его соли, гидроксипропилцеллюлозу в

качестве водорастворимого полимера и буфер (I), которая характеризуется интервалом pH от 3,5 до 6, в которой буфер (I) представляет собой фосфатный буфер и которая не содержит дейтерированную воду, обладает сильным действием на сдерживание удлинения аксиальной длины глаза и улучшение состояния при рефракционной аномалии без ухудшения результата миопического действия атропина. Кроме того, было также показано, что вышеуказанная водная композиция, но которая не содержит хлорида бензалкония или содержит ограниченное количество хлорида бензалкония (менее 50 чнм), обладает более низким миопическим действием. Кроме того, было также показано, что добавление неионного регулятора тоничности раствора к вышеуказанной водной композиции позволяет с течением времени сдерживать снижение вязкости, придаваемое водорастворимым полимером, и дополнительно поддерживает стабильность атропина или его соли. Следовательно, ожидают, что водная композиция согласно настоящему изобретению сдерживает или предотвращает прогрессирование миопии и приводит к меньшей степени миопии и меньшей потере аккомодации, чтобы быть оптимальной с учетом качества жизни. Дополнительное преимущество, ассоциированное с композициями согласно настоящему изобретению, такими как композиции, которые дополнительно содержат регулятор тоничности раствора, состоит в том, что композиции могут сохранять их первоначальную вязкость (или ее существенную долю) в течение продолжительного периода времени.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлены результаты теста на определение вязкости в Тесте 5.

На фиг. 2 представлены результаты теста на стабильность в Тесте 5.

На фиг. 3 представлены результаты теста на определение вязкости для примеров 23-25 в Тесте 6.

На фиг. 4 представлены результаты теста на определение вязкости для примеров 26-28 в Тесте 6.

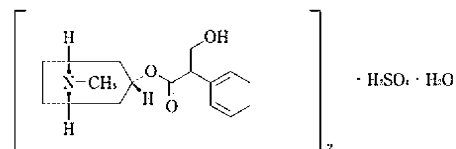
Описание вариантов осуществления настоящего изобретения

Водная композиция согласно настоящему изобретению содержит "атропин или его соль", которые служат в качестве активного ингредиента.

В настоящем изобретении термин "атропин или его соль" также включает (i) гидрат атропина или его соли, (ii) органический сольват атропина или его соли и (iii) комбинацию гидрата и органического сольвата.

Соль атропина включает сульфат атропина или его гидрат и предпочтительно представляет собой гидрат сульфата атропина.

Гидрат сульфата атропина представляет собой соединение, представленное следующей структурной формулой:



В случае, когда атропин или его соль включают кристаллическую полиморфную модификацию и группу кристаллических полиморфных модификаций (систему кристаллической полиморфной модификации), эта кристаллическая полиморфная модификация и группа кристаллических полиморфных модификаций (система кристаллической полиморфной модификации) также охватываются объемом притязаний настоящего изобретения. В контексте данного описания группа кристаллических полиморфных модификаций (система кристаллической полиморфной модификации) означает не только индивидуальные кристаллические формы, полученные на соответствующих стадиях, где кристаллы превращаются в различные формы в зависимости от условий и состояний в процессе производства, кристаллизации, хранения и т.п. для кристаллов, но также от смеси кристаллических форм, полученных на двух или более стадиях.

Атропин или его соль могут производиться в соответствии со способом, обычно используемым в области синтетической органической химии, или альтернативно могут являться продуктом, доступным для приобретения. Например, гидрат сульфата атропина может представлять собой доступный для приобретения продукт от Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (код продукта: A0550).

В настоящем изобретении концентрация атропина или его соли составляет 0,001-0,1% (м/об), более предпочтительно 0,001-0,05% (м/об), еще более предпочтительно 0,001-0,025% (м/об) и особенно предпочтительно 0,001-0,01% (м/об). Более конкретно, концентрация предпочтительно составляет 0,0010% (м/об), 0,0015% (м/об), 0,0020% (м/об), 0,0025% (м/об), 0,0030% (м/об), 0,0035% (м/об), 0,0040% (м/об), 0,0045% (м/об), 0,0050% (м/об), 0,0055% (м/об), 0,0060% (м/об), 0,0065% (м/об), 0,0070% (м/об), 0,0075% (м/об), 0,0080% (м/об), 0,0085% (м/об), 0,0090% (м/об), 0,0095% (м/об) или 0,010% (м/об).

В настоящем изобретении термин "водная композиция" означает композицию, содержащую воду, которая служит растворителем.

В настоящем изобретении "водорастворимый полимер" представляет собой гидроксиэтилцеллюлозу.

В настоящем изобретении значение концентрации водорастворимого полимера в водной компози-

ции согласно настоящему изобретению устанавливают посредством регуляции содержания водорастворимого полимера соответствующим образом, чтобы отразить влияние водорастворимого полимера на лекарственное вещество (активный ингредиент), другие добавки (добавки), pH, осмотическое давление и/или вязкость.

В настоящем изобретении концентрация гидроксипропилцеллюлозы в качестве водорастворимого полимера составляет предпочтительно 0,01-5% (м/об), более предпочтительно 0,1-2% (м/об), еще более предпочтительно 0,1-1% (м/об), особенно предпочтительно 0,1-0,6%.

В настоящем изобретении термин "буфер" относится к фармацевтически приемлемым буферам, которые включают фосфатный буфер в качестве буфера (I) и цитратный буфер в качестве буфера (II).

В настоящем изобретении значение концентрации буфера в водной композиции согласно настоящему изобретению устанавливают посредством регуляции содержания буфера соответствующим образом, чтобы отразить влияние буфера на лекарственное вещество (ингредиент), другие добавки (добавки), pH, осмотическое давление и/или вязкость. Однако концентрация буфера в водной композиции согласно настоящему изобретению составляет предпочтительно 0,001-10% (м/об), более предпочтительно 0,01-5% (м/об), еще более предпочтительно 0,01-3% (м/об), еще гораздо более предпочтительно 0,01-1% (м/об), особенно предпочтительно 0,01-0,5% (м/об), более особенно предпочтительно 0,01-0,1% (м/об), где масса буфера является массой буферного средства как его вещества.

В настоящем изобретении фосфатный буфер может быть получен из любого фармацевтически приемлемого фосфатного буферного средства. Неограничивающие примеры такого фосфатного буферного средства включают: фосфорную кислоту; фосфаты, такие как фосфаты щелочных металлов и фосфаты щелочно-земельных металлов; и их гидраты. Более конкретно, фосфатное буферное средство включает гидрат двухосновного фосфата натрия (именуемый как "двухосновный фосфат натрия" или "натрийфосфат"), дигидрофосфат натрия (именуемый как "мононатрийфосфат"), моногидрат дигидрофосфата натрия (именуемый как "мононатрийфосфат"), дигидрат дигидрофосфата натрия (именуемый как "мононатрийфосфат"), дигидрофосфат калия (именуемый как "монокалийфосфат"), гептагидрат моногидрофосфата натрия, тринатрийфосфат, дикалийфосфат и т.п.

В настоящем изобретении концентрацию фосфатного буфера в водной композиции согласно настоящему изобретению устанавливают посредством регуляции содержания фосфатного буфера соответствующим образом, чтобы отразить влияние фосфатного буфера на лекарственное вещество (ингредиент), другие добавки (добавки), pH, осмотическое давление и/или вязкость. Однако концентрация фосфатного буфера в водной композиции согласно настоящему изобретению составляет предпочтительно 0,01-1,0% (м/об), более предпочтительно 0,05-1,0% (м/об) и еще более предпочтительно 0,05-0,5% (м/об), где масса фосфатного буфера является массой фосфатного буферного средства как его вещества.

В настоящем изобретении "цитратный буфер" может быть получен из цитратного буферного средства, которое не должен быть ограничивающим при условии, что оно относится к фармацевтически приемлемым буферным средствам, которые включают, например, лимонную кислоту; цитраты, такие как цитраты щелочных металлов и цитраты щелочноземельных металлов; и их гидраты. Более конкретно, цитратный буфер включает гидрат лимонной кислоты, цитрат натрия, гидрат цитрата натрия, цитрат калия, цитрат кальция, дигидроцитрат натрия и динатрийцитрат.

В настоящем изобретении значение концентрации цитратного буфера в водной композиции согласно настоящему изобретению устанавливают посредством регуляции содержания цитратного буфера соответствующим образом, чтобы отразить влияние цитратного буфера на лекарственное вещество (ингредиент), другие добавки (добавки), pH, осмотическое давление и/или вязкость. Однако концентрация цитратного буфера в водной композиции согласно настоящему изобретению составляет предпочтительно 0,001-1,0% (м/об), более предпочтительно 0,005-0,5% (м/об), еще более предпочтительно 0,01-0,1% (м/об), еще гораздо более предпочтительно 0,01-0,05% (м/об) и особенно предпочтительно 0,02-0,04% (м/об), где масса цитратного буфера является массой цитратного буферного средства как его вещества.

Вязкость водной композиции согласно настоящему изобретению регулируют таким образом, чтобы она попадала предпочтительно в пределы интервала от 3 до 500 мПа·с и более предпочтительно интервал от 6 до 70 мПа·с, при измерении вискозиметром Е-типа (25°C; скорость сдвига 50 с⁻¹).

Водная композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать регулятор тоничности раствора. Регулятор тоничности раствора, применяемый в настоящем изобретении, может представлять собой фармацевтически приемлемый регулятор тоничности раствора. Неограничивающие примеры такого регулятора тоничности раствора включают неионные регуляторы тоничности раствора, такие как глицерин, маннит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глюкоза, сорбит, ксилит и трегалоза. В настоящем изобретении неионный регулятор тоничности раствора является предпочтительным в качестве регулятора тоничности раствора. В качестве неионного регулятора тоничности раствора, глицерин, маннит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глюкоза, сорбит, ксилит и трегалоза являются предпочтительными, глицерин и маннит являются более предпочтительными, и глицерин является особенно предпочтительным.

В качестве регулятора тоничности раствора, применяемого в настоящем изобретении, регуляторы

тоничности раствора, перечисленные выше, могут применяться по отдельности или в комбинации из двух или более регуляторов.

В настоящем изобретении концентрацию регулятора тоничности раствора в водной композиции согласно настоящему изобретению устанавливают посредством регуляции содержания регулятора тоничности раствора соответствующим образом, чтобы отразить влияние регулятора тоничности раствора на лекарственное вещество (ингредиент), другие добавки (добавки), pH, осмотическое давление и/или вязкость. Однако концентрация регулятора тоничности раствора в водной композиции согласно настоящему изобретению составляет предпочтительно 0,01-10% (м/об), более предпочтительно 0,05-5% (м/об), еще более предпочтительно 0,1-5% (м/об), еще гораздо более предпочтительно 0,5-5% (м/об) и особенно предпочтительно 1-5% (м/об).

В настоящем изобретении, в том случае, когда регулятором тоничности раствора является глицерин, концентрация глицерина составляет предпочтительно 0,1-5,0% (м/об), более предпочтительно 0,1-3,0% (м/об), еще более предпочтительно 0,5-3,0% (м/об) и особенно предпочтительно 1,0-3,0% (м/об).

Водная композиция согласно настоящему изобретению может при необходимости содержать фармацевтически приемлемые добавки (добавки). Добавка (добавки) могут быть смешаны с другими ингредиентами водной композиции согласно настоящему изобретению посредством широко используемой технологии. Добавка (добавки) могут быть при необходимости выбраны из, например, поверхностно-активных веществ, таких как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, стеарат полиоксила 40 и полиоксиэтиленовое гидрированное касторовое масло; стабилизаторов, таких как эдетат натрия; консервантов, таких как хлорид бензалкония и борная кислота; регуляторов pH, таких как хлористоводородная кислота и гидроксид натрия и т.п.

Как правило, в качестве консерванта применяют хлорид бензалкония. В настоящем изобретении предполагают, что водная композиция атропина, которая не содержит хлорида бензалкония, обладает более низким мидриатическим действием, чем другая водная композиция атропина, которая содержит хлорид бензалкония, как показано ниже. Таким образом, является предпочтительным, что водная композиция согласно настоящему изобретению не содержит хлорида бензалкония или содержит ограниченное количество хлорида бензалкония. "Ограниченное количество" в контексте настоящего описания означает количество хлорида бензалкония, применяемое в водной композиции атропина согласно настоящему изобретению, которое не ухудшает мидриатического действия. Конкретно, концентрация хлорида бензалкония составляет предпочтительно менее 100 чм, более предпочтительно менее 50 чм и даже более предпочтительно водная композиция согласно настоящему изобретению не содержит по существу хлорида бензалкония.

Термин "однодозовая упаковка" в контексте настоящего изобретения означает упаковку для глазных капель, в которой крышка плотно прикреплена к горлышку бутылки при сплавлении, которую открывают посредством разрыва сплавленной части между крышкой и горлышком бутылки, когда ее применяют. Однодозовая упаковка может содержать как раз одну дозу водной композиции для одного закапывания или несколько ее доз, используемых несколько раз в один день.

Термин "упаковка для множества доз" в контексте настоящего изобретения означает упаковку для глазных капель, снабженную корпусом бутылки и крышкой, которая может быть прикреплена к корпусу бутылки, причем указанная крышка может свободно открываться и закрываться. Упаковка для множества доз, как правило, содержит множество доз жидких глазных капель для использования в течение некоторого периода.

Водная композиция настоящего изобретения может содержаться в однодозовой упаковке или упаковке для множества доз. Если водная композиция согласно настоящему изобретению содержит по существу консервант, такой как хлорид бензалкония, однодозовая упаковка является предпочтительной.

pH водной композиции согласно настоящему изобретению не ограничивают конкретным значением, при условии, что оно попадает в пределы интервала от 3,5 до 6. Однако pH водной композиции согласно настоящему изобретению находится предпочтительно в интервале от 4 до 6, еще более предпочтительно в интервале от 4 до 5 и особенно предпочтительно вблизи от 4 или 5. Более конкретно, например, значения pH 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9 и 6,0 являются предпочтительными, а значения pH 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3 и 5,4 являются более предпочтительными.

Дополнительно, осмотическое давление водной композиции в настоящем изобретении не ограничивается конкретным значением, при условии, что оно попадает в пределы интервала, приемлемого для живого организма. Осмотическое давление водной композиции в настоящем изобретении составляет, например, от 100 до 1000 мОсм, предпочтительно 200-500 мОсм и более предпочтительно 250-350 мОсм. Как правило, на осмотическое давление водной композиции сильное воздействие оказывают количества лекарственного вещества и добавки в водной композиции. В настоящем изобретении осмотическое давление может регулироваться, чтобы попасть в пределы вышеуказанных интервалов посредством соответствующей регуляции количества тех веществ, которые могут влиять на осмотическое давление. Следует отметить, что осмотическое давление водной композиции в настоящем изобретении можно измерить общепринятым методом. Например, осмотическое давление водной композиции в настоящем изобрете-

нии можно измерить в соответствии с методом, описанным в разделе "Осмометрия (Определение осмолярности)" Фармакопеи Японии, 15-е переработанное издание.

Примеры дозированной формы водной композиции согласно настоящему изобретению включают глазные капли или офтальмологический водный раствор.

Дозировка и введение водной композиции, вводимой в настоящем изобретении, не ограничиваются, при условии, что она может в достаточной степени обеспечить желательную эффективность действия, при этом она может вводиться в глазных каплях, предпочтительно с частотой 1-5 раз в день в количестве 1-3 капли каждый раз, более предпочтительно с частотой 2-4 раз в день в количестве 1-2 капли каждый раз и наиболее предпочтительно один раз в день, перед сном в количестве 1 капли.

Водную композицию согласно настоящему изобретению предпочтительно применяют чтобы сдерживать или предотвращать прогрессирование миопии, для предотвращения миопии и/или для лечения миопии и более предпочтительно применяют для сдерживания или предотвращения прогрессирования детской миопии.

Термин "сдерживание или предотвращение прогрессирования миопии" в контексте настоящего описания может означать замедление прогрессирования миопии или снижение прогрессирования миопии. Термин "предотвращение миопии" в контексте настоящего описания может означать предотвращение наступления миопии или замедление наступления миопии.

Примеры

Результаты тестирования и примеры получения, показанные ниже, представлены для лучшего понимания настоящего изобретения, но объем притязаний настоящего изобретения не должен рассматриваться, как ограниченный ими.

Значения сокращенных обозначений являются следующими:

ВАК: Хлорид бензалкония

СVP: Карбоксивиниловый полимер

НЕС: Гидроксиэтилцеллюлоза

НPМС: Гидроксипропилметилцеллюлоза Тест 1

Некоторые водные композиции оценивали с учетом их мидриатического действия.

Метод получения образцов

Пример 1.

Водную композицию в примере 1 получают в соответствии с составом, представленным в табл. 1. Конкретно, 0,01 г гидрата сульфата атропина, 0,32 г гидроксиэтилцеллюлозы, 0,1 г дигидрофосфата натрия и 2,4 г концентрированного глицерина растворяют в очищенной воде. К полученному таким образом раствору добавляют соответственно хлористоводородную кислоту и гидроксид натрия, чтобы довести раствор до pH 5 и привести общий объем до 100 мл.

Примеры 2 и 3 и Сравнительные примеры 1-3.

Водные композиции в примерах 2 и 3 и в Сравнительных примерах 1-3 получают как в примере 1 в соответствии с составом, представленным в табл. 1.

Таблица 1 (Единица: г/100мл)						
	Ср. Пр. 1	Ср. Пр. 2	Ср. Пр. 3	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3
Гидрат сульфата атропина	0,01	0,01	0,01	0,01	0,004	0,01
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,32	0,32	-	0,32	0,32	-
Дигидрофосфат натрия	0,1	-	-	0,1	0,1	0,1
Гидрат цитрата натрия	-	0,1	-	-	-	-
Концентрированный глицерин	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Регулятор pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7	5	5	5	5	5
Вязкость (мПа·с)	31,77	30,42	*	31,30	33,94	*
*: не измерено						

Метод тестирования

Однократную дозу каждой водной композиции (объемом 50 мкл) закапывали в один глаз кролика (четыре глаза от четырех кроликов или шесть глаз от шести кроликов для каждой водной композиции). Изображения зрачков кроликов перед закапыванием и через 1 ч после закапывания регистрировали по-

средством оптической когерентной томографии (ОКТ) и затем анализировали с использованием программного обеспечения для анализа изображений, чтобы рассчитать площади зрачков кроликов и степень мидриаза. Степень мидриаза рассчитывали по следующему уравнению:

Степень мидриаза (%) = $((b-a)/a) \times 100$, где a является средним значением (мм^2) площади зрачка перед закапыванием, в каждом из Сравнительных примеров 1-3 и примеров 1-3, а равно 16,8 (мм^2) и b является значением площади зрачка через 1 ч после закапывания.

Результаты тестирования

Результаты для примеров 1-3 и для Сравнительных примеров 1-3 представлены в табл. 2. В табл. 2 каждое значение является средним значением данных для четырех или шести случаев.

Мидриатическое действие каждой водной композиции оценивали согласно следующим критериям.

A: в случае, когда площадь зрачка составляет менее 30,0 мм^2 через 1 ч после закапывания.

B: в случае, когда площадь зрачка составляет от 30,0 до менее 35,0 мм^2 через 1 ч после закапывания.

C: в случае, когда площадь зрачка составляет от 35,0 мм^2 до менее 40,0 мм^2 через 1 ч после закапывания.

D: в случае, когда площадь зрачка составляет 40,0 мм^2 или более через 1 ч после закапывания.

	Значение площади зрачка через 1 час после закапывания (мм^2)	Степень мидриаза (%)	Оценка
Сравнительный пример 1	40,8	143	D
Сравнительный пример 2	40,1	139	D
Сравнительный пример 3	43,4	158	D
Пример 1	35,3	110	C
Пример 2	31,9	90	B
Пример 3	35,1	109	C

Обсуждение

Как видно из табл. 2, показано, что водная композиция (i) содержащая атропин или его соль, (ii) имеющая рН в интервале от 6 или менее и (iii) дополнительно содержащая фосфатный буфер, индуцирует меньшую степень мидриаза, чем композиция, не содержащая фосфатного буфера.

Тест 2.

Некоторые водные композиции настоящего изобретения оценивали с учетом их мидриатического действия.

Метод получения образцов

Примеры 4-11.

Водные композиции в примерах 4-11 получают как в примере 1 в соответствии с составом, представленным в табл. 3.

Метод тестирования

Однократную дозу каждой водной композиции (объем 50 мкл) закапывали в один глаз кролика (четыре глаза от четырех кроликов или шесть глаз от шести кроликов для каждой водной композиции). Изображения зрачков кроликов через 1 ч после закапывания регистрировали посредством оптической когерентной томографии (ОКТ) и затем анализировали с использованием программного обеспечения для анализа изображений, чтобы рассчитать площади зрачков кроликов.

Результаты тестирования

Результаты для примеров 4-11 представлены в табл. 3. В табл. 3 каждое значение является средним значением данных для четырех или шести случаев.

Мидриатическое действие каждой водной композиции оценивали согласно следующим критериям.

A: в случае, когда площадь зрачка составляет менее 30,0 мм^2 через 1 ч после закапывания.

B: в случае, когда площадь зрачка составляет от 30,0 до менее 35,0 мм^2 через 1 ч после закапывания.

C: в случае, когда площадь зрачка составляет от 35,0 до менее 40,0 мм^2 через 1 ч после закапывания.

D: в случае, когда площадь зрачка составляет 40,0 мм^2 или более через 1 ч после закапывания.

Таблица 3 (Единица: г/100мл)								
Пример	4	5	6	7	8	9	10	11
Гидрат сульфата атропина	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,32	0,32	0,32	0,45	0,45	0,32	0,32	0,32
Дигидрофосфат натрия	0,1	-	0,1	0,1	0,1	-	-	-
Гидрат цитрата натрия	-	0,02	0,02	0,02	0,04	0,04	-	-
Эпсилон-аминокапроновая кислота	-	-	-	-	-	-	0,04	-
Уксусная кислота	-	-	-	-	-	-	-	0,04
Концентрированный глицерин	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Регулятор pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
Значение площади зрачка через 1 час после закапывания (мм ²)	30,8	35,4	24,1	27,1	28,0	33,4	30,4	39,0
Оценка	B	C	A	A	A	B	B	C

Обсуждение

Когда водная композиция содержала фосфатный буфер в качестве буфера (I), мидриатическое действие было низким (пример 4). Кроме того, когда водная композиция дополнительно содержала цитратный буфер в качестве буфера (II) помимо фосфатного буфера, мидриатическое действие являлось более низким (примеры 6-8).

Тест 3.

Некоторые водные композиции настоящего изобретения оценивали с учетом их мидриатического действия.

Метод получения образцов

Примеры 12-14.

Водные композиции в примерах 12-14 получают как в примере 1 в соответствии с составом, представленным в табл. 4.

Метод тестирования

Однократную дозу каждой водной композиции (объем 50 мкл) закапывали в один глаз кролика (четыре глаза от четырех кроликов для каждой водной композиции). Изображения зрачков кроликов через 1 ч после закапывания регистрировали посредством оптической когерентной томографии (ОКТ) и затем анализировали с использованием программного обеспечения для анализа изображений, чтобы рассчитать площади зрачков кроликов.

Результаты тестирования

Результаты для примеров 12-14 представлены в табл. 4. В табл. 4 каждое значение является средним значением от четырех случаев.

Мидриатическое действие каждой водной композиции оценивали согласно следующим критериям.

A: в случае, когда площадь зрачка через один час после закапывания в глаз составляет менее 30,0 мм².

B: в случае, когда площадь зрачка через один час после закапывания в глаз составляет от 30,0 до менее 35,0 мм².

C: в случае, когда площадь зрачка через один час после закапывания в глаз составляет от 35,0 до менее 40,0 мм².

D: в случае, когда площадь зрачка через один час после закапывания в глаз составляет 40,0 мм² или более.

Таблица 4 (Единица: г/100мл)			
Пример	12	13	14
Гидрат сульфата атропина	0,005	0,005	0,005
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,45	0,45	0,45
Дигидрофосфат натрия	0,1	0,1	0,1
Гидрат цитрата натрия	-	0,03	0,04
Концентрированный глицерин	2,4	2,4	2,4
Регулятор pH	q.s.	q.s.	q.s.
pH	4,3	4,3	4,3
Значение площади зрачка через 1 час после закапывания (мм ²)	25,0	24,2	20,8
Оценка	A	A	A

Обсуждение

Даже несмотря на то, что водная композиция содержала 0,005% (м/об) атропина, мидриатическое действие было низким, когда водная композиция содержала фосфатный буфер в качестве буфера (I) (пример 12). Кроме того, когда водная композиция дополнительно содержала цитратный буфер в качестве буфера (II), помимо фосфатного буфера, мидриатическое действие являлось более низким (примеры 13 и 14).

Тест 4.

Исследовали эффект хлорида бензалкония, который, как правило, применяют в качестве консерванта, на мидриатическое действие водной композиции согласно настоящему изобретению.

Метод получения образцов

Примеры 15-17.

Водные композиции в примерах 15-17 получают как в примере 1 в соответствии с составом, представленным в табл. 5.

Метод тестирования

Однократную дозу каждой водной композиции (объем 50 мкл) закапывали в один глаз кролика (четыре глаза от четырех кроликов для каждой водной композиции). Изображения зрачков кроликов через 1 ч после закапывания регистрировали посредством оптической когерентной томографии (ОКТ) и затем анализировали с использованием программного обеспечения для анализа изображений, чтобы рассчитать площади зрачков кроликов.

Результаты тестирования

Результаты для Примеров 15-17 представлены в табл. 5. В табл. 5 каждое значение является средним значением от четырех случаев.

Мидриатическое действие каждой водной композиции оценивали согласно следующим критериям.

A: в случае, когда площадь зрачка составляет менее 30,0 мм² через 1 ч после закапывания.

B: в случае, когда площадь зрачка составляет от 30,0 до менее 35,0 мм² через 1 ч после закапывания.

C: в случае, когда площадь зрачка составляет от 35,0 до менее 40,0 мм² через 1 ч после закапывания.

D: в случае, когда площадь зрачка составляет от 40,0 до менее 45,0 мм² через 1 ч после закапывания.

E: в случае, когда площадь зрачка составляет 45,0 мм² или более через 1 ч после закапывания.

Таблица 5 (Единица: г/100мл)			
Пример	15	16	17
Гидрат сульфата атропина	0,01	0,01	0,01
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,53	0,53	0,53
Дигидрофосфат натрия	0,1	0,1	0,1
Концентрированный глицерин	2,4	2,4	2,4
ВАК (Единица: чнм)	-	50	100
Регулятор рН	q.s.	q.s.	q.s.
рН	5	5	5
Значение площади зрачка через 1 час после закапывания (мм ²)	35,1	44,8	45,1
Оценка	С	D	E

Обсуждение

Как видно из табл. 5, водная композиция, не содержащая хлорида бензалкония (пример 15), проявляла более низкое мидриатическое действие, чем водная композиция, содержащая хлорид бензалкония (примеры 16 и 17).

Тест 5.

Тест 1 на определение вязкости и Тест 1 на стабильность

Исследовали эффекты регулятора тоничности раствора на вязкость водной композиции, содержащей атропин и водорастворимый полимер, и стабильность атропина в ней.

Метод получения образцов

Примеры 18-22.

Водные композиции в примерах 18-22 получают как в примере 1 в соответствии с составом, представленным в табл. 6. Каждый полученный образец (5 мл) помещали в полиэтиленовую упаковку для глазных капель, внутреннюю пробку прикрепляли к горлышку бутылки и упаковку герметично закрывали крышкой. Упаковки хранили в темноте при 60°C в течение 4 недель.

Таблица 6 (Единица: г/100мл)					
Пример	18	19	20	21	22
Гидрат сульфата атропина	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Дигидрофосфат натрия	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Хлорид натрия	-	0,9	-	-	-
Борная кислота	-	-	1,9	-	-
Концентрированный глицерин	-	-	-	2,4	-
Маннит	-	-	-	-	5
Регулятор рН	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
рН	5	5	5	5	5

Метод тестирования (1)

Тест 1 на определение вязкости.

Согласно "Методу II, Измерение вязкости ротационным вискозиметром" в Фармакопее Японии 16-е издание каждое значение вязкости свежеполученных водных композиций и водных композиций, хранимых в течение 1, 2 и 4 недель после получения, измеряли с использованием ротационного вискозиметра пластинчатого типа с усеченным конусом. Условия измерения представлены ниже.

Прибор: Ротационный реометр (Kinexus pro+)

Скорость вращения (C⁻¹): 50/с

Температура измерения: 25°C (2)

Тест 1 на стабильность.

Троповая кислота может образовываться при разложении атропина. Чтобы оценить стабильность атропина в настоящем тесте, содержание троповой кислоты в свежеполученных водных композициях и

водных композициях, хранимых в течение 1, 2 и 4 недель после получения, определяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты тестирования

Результаты Теста 1 на определение вязкости представлены на фиг. 1. Результаты Теста 1 на стабильность представлены на фиг. 2.

Обсуждение

(1) Тест 1 на определение вязкости

Как представлено на фиг. 1, вязкость каждой водной композиции, содержащей атропин и гидроксиэтилцеллюлозу, но не содержащей регулятора тоничности раствора (пример 18, который соответствует обозначению "без" на фиг. 1), водной композиции, дополнительно содержащей хлорид натрия в качестве регулятора тоничности раствора (пример 19, который соответствует обозначению "NaCl" на фиг. 1), и водной композиции, дополнительно содержащей борную кислоту в качестве регулятора тоничности раствора (пример 20, который соответствует обозначению "Борная кислота" на фиг. 1), снижалась с течением времени. С другой стороны, вязкость каждой водной композиции, содержащей атропин и гидроксиэтилцеллюлозу и дополнительно содержащей глицерин в качестве регулятора тоничности раствора (пример 21, который соответствует обозначению "Глицерин" на фиг. 1), и водной композиции, дополнительно содержащей маннит в качестве регулятора тоничности раствора (пример 22, который соответствует обозначению "Маннит" на фиг. 1), поддерживалась, т.е., снижение вязкости с течением времени сдерживалось.

(2) Тест 1 на стабильность

Как представлено на фиг. 2, большее количество троповой кислоты получали из водной композиции, содержащей атропин и гидроксиэтилцеллюлозу и дополнительно содержащей маннит или борную кислоту в качестве регулятора тоничности раствора, чем из других водных композиций. Результат позволяет предположить, что не является предпочтительным добавлять маннит или борную кислоту в качестве регулятора тоничности раствора к водной композиции, содержащей атропин и гидроксиэтилцеллюлозу с точки зрения стабильности атропина.

Кроме того, вышеприведенные результаты Теста 1 на определение вязкости и Теста 1 на стабильность позволяют предположить, что предпочтительным является добавлять глицерин в качестве регулятора тоничности раствора к водной композиции, содержащей атропин и гидроксиэтилцеллюлозу, для сдерживания снижения вязкости с течением времени и поддержания стабильности атропина.

Тест 6.

(Тест 2 на определение вязкости)

Исследовали эффект регулятора тоничности раствора на вязкость водной композиции, содержащей атропин и водорастворимый полимер.

Метод получения образцов

Примеры 23-28.

Водные композиции в примерах 23-28 получают, как в примере 1 в соответствии с составом, представленным в табл. 7. Каждый полученный образец (5 мл) помещали в полиэтиленовую упаковку для глазных капель, внутреннюю пробку прикрепляли к горлышку бутылки и упаковку герметично закрывали крышкой. Упаковки хранили в темноте при 60°C в течение 4 недель.

Пример	23	24	25	26	27	28
Гидрат сульфата атропина	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
НРМС	0,6	0,6	0,6	-	-	-
CVF	-	-	-	0,14	0,14	0,14
Дигидрофосфат натрия	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Концентрированный глицерин	-	2,4	-	-	2,4	-
Маннит	-	-	5	-	-	5
Регулятор pH	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	5	5	5	5	5	5

Метод тестирования (Тест 2 на определение вязкости)

Согласно "Методу II, Измерение вязкости ротационным вискозиметром" в Фармакопее Японии 16-е издание каждое значение вязкости свежеполученных водных композиций и водных композиций, хранимых в течение 1, 2 и 4 недель после получения, измеряли с использованием ротационного вискозиметра пластинчатого типа с усеченным конусом. Условия измерения представлены ниже.

Прибор: Ротационный реометр (Kinexus pro+)

Скорость вращения (C^{-1}) : 50/с

Результаты тестирования

Результаты примеров 23-25 в тесте на определение вязкости представлены на фиг. 3. Результаты примеров 26-28 в тесте на определение вязкости представлены на фиг. 4.

Обсуждение (Тест 2 на определение вязкости)

Как представлено на фиг. 3, вязкость водной композиции, содержащей атропин и гидроксипропил-метилцеллюлозу, но не содержащей регулятора тоничности раствора (пример 23, который соответствует обозначению "без" на фиг. 3), снижалась с течением времени. С другой стороны, вязкость водной композиции, дополнительно содержащей глицерин или маннит в качестве регулятора тоничности раствора (пример 24 или 25, который соответствует обозначению "Глицерин" или "Маннит" на фиг. 3), поддерживалась, т.е., снижение вязкости с течением времени сдерживалось.

Кроме того, как представлено на фиг. 4, вязкость водной композиции, содержащей атропин и карбоксивиниловый полимер, но не содержащей регулятора тоничности раствора (пример 26, который соответствует обозначению "без" на фиг. 4), снижалась с течением времени. С другой стороны, вязкость водной композиции, дополнительно содержащей глицерин или маннит в качестве регулятора тоничности раствора (пример 27 или 28, который соответствует обозначению "Глицерин" или "Маннит" на фиг. 4), поддерживалась, т.е., снижение вязкости с течением времени сдерживалось.

Тест 7.

Эффекты водорастворимого полимера на действия по сдерживанию удлинения осевой длины глаза и улучшению состояния при рефракционной аномалии исследовали с использованием мышинных моделей миопии.

Метод получения образцов

Примеры А-D.

Водные композиции в примерах А-D получают, как в примере 1 в соответствии с составом, представленным в табл. 8.

Пример	А	В	С	Д
Гидрат сульфата атропина	-	-	0,01	0,01
Гидроксиэтилцеллюлоза	-	0,45	-	0,45
Дигидрофосфат натрия	0,1	0,1	0,1	0,1
Концентрированный глицерин	2,4	2,4	2,4	2,4
Регулятор рН	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
рН	4,5	4,5	4,5	4,5

Метод тестирования

Мышиная модель экспериментальной миопии:

Модель миопии, индуцированной очковой линзой, устанавливали посредством размещения линзы -10D на правом глазе мышей (C57BL/6J), который служил экспериментальным глазом, в день 24 постнатального периода. Вкратце, линзу -10D (очковую линзу РММА с синим оттенком, радиусом внешней кривизны 8,5 мм, радиусом внутренней кривизны 8 мм, толщиной линзы 0,5 мм) приклеивали к кольцу (с базовой кривизной 8 мм) из Velcro. Этот парный фрагмент затем присоединяли к Velcro, которую приклеивали к волосам вокруг правого экспериментального глаза, используя цианоакрилат. При этой установке авторы изобретения были уверены, что существовал воздушный зазор в 1,5 мм между задней частью линзы и передней поверхностью роговицы.

Методы глазной биометрии:

Глазную биометрию, такую как измерения осевой длины и рефракционной аномалии, проводили, используя *in vivo* оптическую интерферометрию с низкой когерентностью (OLCI-AcMaster) и автоматизированный эксцентрический фоторефрактор, соответственно. Осевую длину измеряли в дни 38 и 66 постнатального периода, в то время как глаза животных искажались в дни 52 и 66.

Лечение лекарственным средством:

Сульфат атропина (при 0,01% концентрации) с гидроксиэтилцеллюлозой и без нее вводили один раз в день, в день 39 постнатального периода до дня 66 на модели миопии, индуцированной очковой линзой. 7 мкл каждого лекарственного средства вводили местно в правый глаз при тусклом красном свете каждый день.

Результаты тестирования

(1) Действие на сдерживание удлинения осевой длины глаза

Результаты для примеров В-D представлены в табл. 9.

Отношение для сдерживание удлинения осевой длины глаза с использованием каждого примера рассчитывали по следующему уравнению:

$$\text{Различие осевых длин глаза (мм)} = [\text{осевая длина глаза в день 66}] - [\text{осевая длина глаза в день 38}]$$

Отношение (%) для сдерживания удлинения осевой длины глаза с использованием примера В =

$$\left(1 - \frac{[\text{Различие осевых длин глаза в группе введения Примера В}]}{[\text{Различие осевых длин глаза в группе введения Примера А}]}\right) \times 100$$

Отношение (%) для сдерживания удлинения осевой длины глаза с использованием примера С =

$$\left(1 - \frac{[\text{Различие осевых длин глаза в группе введения Примера С}]}{[\text{Различие осевых длин глаза в группе введения Примера А}]}\right) \times 100$$

Отношение (%) для сдерживания удлинения осевой длины глаза с использованием примера D =

$$\left(1 - \frac{[\text{Различие осевых длин глаза в группе введения Примера D}]}{[\text{Различие осевых длин глаза в группе введения Примера А}]}\right) \times 100$$

Пример	Отношение (%) для сдерживания удлинения осевой длины глаза
В	0
С	5,81
Д	24,65

(2) Действие по улучшению состояния при рефракционной аномалии

Результаты для примеров А-Д представлены в табл. 10.

Изменение рефракционной аномалии (диоптрии)=[степень рефракции (диоптрии) в день 66]-[степень рефракции (диоптрии) в день 52]

Пример	Изменение рефракционной аномалии (диоптрии)
А	-1,9
В	-2,7
С	-0,6
Д	+0,7

Обсуждение

Водная композиция, содержащая водорастворимый полимер, но не содержащая атропина (пример В) не обладает действием по сдерживанию удлинения осевой длины глаза. С другой стороны, было установлено, что водная композиция, содержащая атропин и дополнительно водорастворимый полимер (пример D), обладает более сильным действием по сдерживанию удлинения осевой длины глаза, чем водная композиция, содержащая атропин, но не содержащая водорастворимый полимер (пример С).

Кроме того, как и в случае действия по сдерживанию удлинения осевой длины глаза, было установлено, что водная композиция, содержащая атропин и дополнительно водорастворимый полимер (пример D), обладает более сильным действием по улучшению состояния при рефракционной аномалии, чем водная композиция, содержащая атропин, но не содержащая водорастворимый полимер (пример С).

Как видно по результатам примеров 1 и 3 в табл. 1 и 2, показано, что добавление водорастворимого полимера не может оказывать неблагоприятное воздействие на мидриатическое действие атропина. Таким образом, ожидается, что водная композиция, содержащая атропин и водорастворимый полимер, станет средством сдерживания прогрессирования миопии, которое обладает пониженным мидриатическим действием.

Примеры получения

Лекарственные средства настоящего изобретения будут более конкретно описаны посредством примеров получения; однако следует отметить, что настоящее изобретение не будет ограничиваться только этими примерами получения.

Пример лекарственной формы 1: Глазные капли (0,01% (м/об))

В 100 мл	
Гидрат сульфата атропина	0,01 г
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,32 г
Дигидрофосфат натрия	0,1 г
Концентрированный глицерин	2,4 г
Регулятор pH	q.s.
Стерильная очищенная вода	q.s.

К стерильной очищенной воде добавляют гидрат сульфата атропина и другие ингредиенты, приведенные выше. Эти ингредиенты хорошо смешивают для получения вышеописанных глазных капель.

Пример лекарственной формы 2: Глазные капли (0,004% (м/об))

В 100 мл	
Гидрат сульфата атропина	0,004 г
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,32 г
Дигидрофосфат натрия	0,1 г
Концентрированный глицерин	2,4 г
Регулятор pH	q. s.
Стерильная очищенная вода	q. s.

К стерильной очищенной воде добавляют гидрат сульфата атропина и другие ингредиенты, приведенные выше. Эти ингредиенты хорошо смешивают для получения вышеописанных глазных капель.

Промышленная применимость

Было показано, что водная композиция, содержащая 0,001-0,1% (м/об) атропина или его соли, водорастворимый полимер и буфер (I), которая характеризуется интервалом pH от 6 или ниже, в которой буфер (I) представляет собой по меньшей мере один буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатного буфера, аминокарбоксилатного буфера, карбонатного буфера, ацетатного буфера, тартратного буфера, боратного буфера и триметамола, обладает сильным действием на сдерживание удлинения осевой длины глаза и улучшение состояния при рефракционной аномалии без ухудшения результата мидактического действия атропина. Кроме того, было также показано, что вышеуказанная водная композиция, но которая не содержит хлорида бензалкония или содержит ограниченное количество хлорида бензалкония, обладает пониженным мидактическим действием. Кроме того, было также показано, что в водной композиции, содержащей атропин или его соль и водорастворимый полимер, которая характеризуется интервалом pH от 6 или ниже, добавление неионного регулятора тоничности раствора позволяет сдерживать снижение вязкости с течением времени, придаваемое водорастворимым полимером и, кроме того, поддерживать стабильность атропина или его соли. Ожидается, что водная композиция согласно настоящему изобретению будет сдерживать или предотвращать прогрессирование миопии и приводить к меньшей степени мидактиза и меньшей потере аккомодации, чтобы являться оптимальной с учетом качества жизни.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная композиция для сдерживания и/или предотвращения прогрессирования миопии, содержащая 0,001-0,1% (м/об) атропина или его соли, гидроксиэтилцеллюлозу в качестве водорастворимого полимера и буфер (I), которая характеризуется интервалом pH от 3,5 до 6, в которой буфер (I) представляет собой фосфатный буфер и которая не содержит дейтерированную воду.

2. Водная композиция по п.1, дополнительно содержащая цитратный буфер в качестве буфера (II).

3. Водная композиция по п.1 или 2, которая дополнительно содержит менее 50 чм хлорида бензалкония.

4. Водная композиция по п.1 или 2, которая не содержит хлорид бензалкония.

5. Водная композиция по любому одному из пп.1-4, дополнительно содержащая неионный регулятор тоничности раствора.

6. Водная композиция по п.5, в которой неионный регулятор тоничности раствора представляет собой по меньшей мере один регулятор тоничности раствора, выбранный из группы, состоящей из глицерина, маннита, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глюкозы, сорбита, ксилита и трегалозы.

7. Водная композиция по п.5 или 6, в которой неионный регулятор тоничности раствора представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из глицерина и маннита.

8. Водная композиция по любому одному из пп.5-7, в которой неионный регулятор тоничности раствора представляет собой глицерин.

9. Водная композиция по любому одному из пп.1-8, в которой концентрация буфера составляет 0,001-10% (м/об).

10. Водная композиция по любому одному из пп.2-9, в которой концентрация цитратного буфера составляет 0,001-1,0% (м/об).

11. Водная композиция по п.10, в которой концентрация цитратного буфера составляет 0,01-0,05% (м/об).

12. Водная композиция по любому одному из пп.1-11, в которой концентрация водорастворимого полимера составляет 0,01-5% (м/об).

13. Водная композиция по любому одному из пп.5-12, в которой концентрация неионного регулятора тоничности раствора составляет 0,01-10% (м/об).

14. Водная композиция по любому одному из пп.1-13, которая характеризуется интервалом pH от 4 до 5.

15. Водная композиция по любому одному из пп.1-13, которая характеризуется интервалом pH от 4

до 6.

16. Водная композиция по любому одному из пп.1-15, в которой концентрация фосфатного буфера составляет 0,01-1,0% (м/об).

17. Водная композиция по любому одному из пп.1-16, в которой концентрация атропина или его соли составляет 0,001-0,025% (м/об).

18. Водная композиция по любому одному из пп.1-17, в которой концентрация атропина или его соли составляет 0,001-0,01% (м/об).

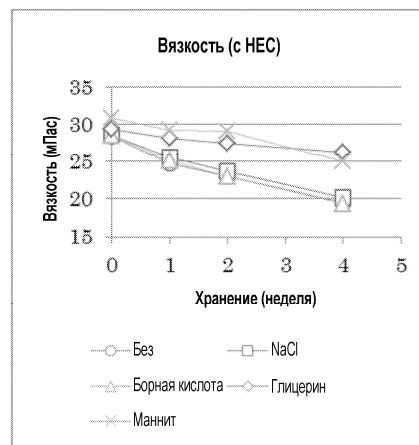
19. Водная композиция по любому одному из пп.1-18, в которой атропин или его соль представляет собой сульфат атропина или его гидрат.

20. Водная композиция по любому одному из пп.1-19, где водная композиция представляет собой глазные капли.

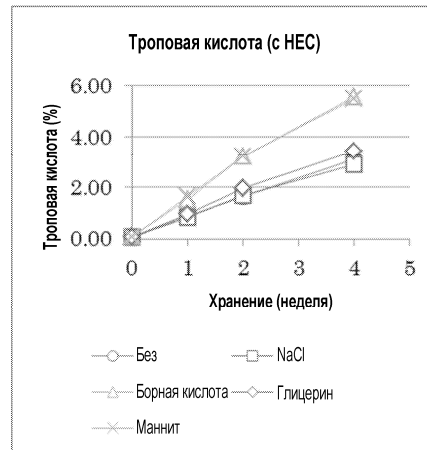
21. Применение водной композиции по любому одному из пп.1-20 для сдерживания и/или предотвращения прогрессирования миопии.

22. Применение водной композиции по любому одному из пп.1-20 при получении лекарственного средства для сдерживания и/или предотвращения прогрессирования миопии.

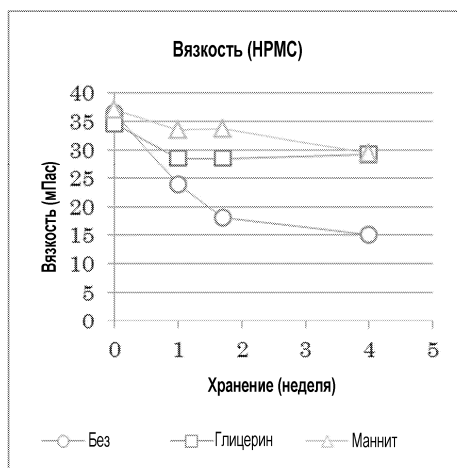
23. Способ сдерживания и/или предотвращения прогрессирования миопии, включающий введение композиции по любому одному из пп.1-20.



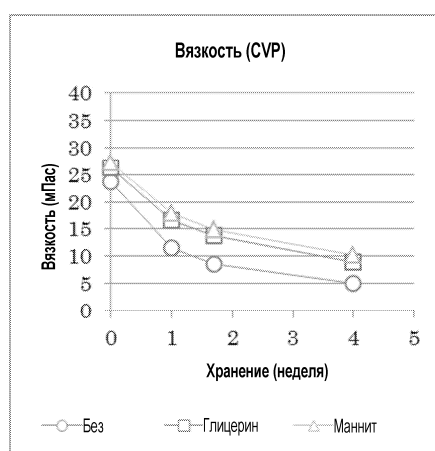
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4