

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047817**

(13) **B1**

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

- | | |
|--|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.16 | (51) Int. Cl. <i>A61K 31/27</i> (2006.01)
<i>A61K 31/407</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4178</i> (2006.01)
<i>A61K 31/439</i> (2006.01)
<i>A61K 31/522</i> (2006.01)
<i>A61P 27/10</i> (2006.01)
<i>A61P 27/02</i> (2006.01)
<i>A61K 9/00</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
202390844 | |
| (22) Дата подачи заявки
2021.09.03 | |

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕСБИОПИИ, ДАЛЬНОЗОРКОСТИ, АСТИГМАТИЗМА, СНИЖЕННОГО СТЕРЕОПСИСА И СНИЖЕННОЙ КОНТРАСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ**

- | | |
|--|-----------------------|
| (31) 63/077,142 | (56) WO-A1-2020033714 |
| (32) 2020.09.11 | US-A1-2019321337 |
| (33) US | US-B1-6410544 |
| (43) 2023.05.26 | US-A1-2011152274 |
| (86) PCT/US2021/048985 | WO-A2-0064425 |
| (87) WO 2022/055796 2022.03.17 | US-B2-9034830 |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНТРЕТУС-НЕВАДА, ИНК. (US) | WO-A2-9830900 |
| (72) Изобретатель:
Нандури Падма, Дайер Аарон (US) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

-
- (57) Описаны способы и композиции для лечения снижения остроты зрения, вызванного пресбиопией, дальностью или астигматизмом, и способы и композиции для повышения контрастной чувствительности и стереопсиса. Как правило, композицию для местного применения, включающую примерно от 0,05 до 10 мас.% метилированного ксантина и примерно от 1 до 10 мас.% офтальмологического миотического средства, наносят на внешнюю поверхность по меньшей мере одного века субъекта.

047817
B1

047817
B1

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к способам и композициям для лечения нарушений остроты зрения, вызванных пресбиопией, дальнозоркостью или астигматизмом, а также к способам и композициям для повышения контрастной чувствительности и стереопсиса.

Уровень изобретения

Пресбиопия является основной причиной нарушения зрения у здоровых в остальном глазах. Это возрастной процесс, при котором происходит постепенное утолщение и потеря гибкости естественного хрусталика глаза. Эти возрастные изменения происходят внутри белков в хрусталике, делая его с течением времени более твердым и менее эластичным. Возрастные изменения происходят также в мышечных волокнах, окружающих хрусталик. При меньшей эластичности глазам становится трудно сфокусироваться на близко расположенных объектах.

Правильно функционирующие глаза у молодых способны видеть на близких расстояниях, эта способность ухудшается с возрастом. Пресбиопия обычно развивается с возрастом человека и связана с естественной прогрессирующей потерей аккомодации. Глаз с пресбиопией теряет способность быстро и легко фокусироваться на предметах на близком расстоянии.

Наиболее распространенным способом лечения пресбиопии является использование продаваемых без рецепта очков для чтения. Очки для чтения позволяют глазу фокусироваться на близких объектах и сохранять четкое изображение. Этот подход аналогичен лечению гиперметропии или дальнозоркости.

Контактные линзы и интраокулярные линзы (ИОЛ) также используются для лечения пресбиопии, например, с помощью моновизуальной (когда один глаз корректируется для зрения вдаль, а другой глаз корректируется для зрения вблизи) или билатеральной коррекции с помощью бифокальных или мультифокальных линз. Лазерная абляция также используется для лечения пресбиопии. Эти процедуры направлены на устранение проблемы в долгосрочной перспективе с помощью радикальных шагов (хирургическое вмешательство, лазерная абляция и т.п.) или требуют ношения корректирующих линз.

Гиперметропия или дальнозоркость представляет собой распространенное состояние зрения, при котором удаленные объекты видны четко, а близлежащие объекты могут быть размыты. Степень дальнозоркости влияет на способность глаза фокусироваться. Люди с тяжелой степенью дальнозоркости неясно видят как близкие, так и дальние объекты, в то время как люди с легкой степенью дальнозоркости обычно неясно видят на расстоянии и сильно размыто видят более близкие предметы.

Дальнозоркость обычно присутствует при рождении и, как правило, передается по наследству. Дальнозоркость легко корректируется очками или контактными линзами. Другим вариантом лечения является хирургическое вмешательство.

Астигматизм представляет собой тип аномалии рефракции, при которой глаз неравномерно фокусирует свет на сетчатке, что приводит к искажению или нечеткости зрения на любом расстоянии. Другие симптомы могут включать напряжение глаз, головные боли и трудности с вождением в ночное время. Если астигматизм возникает в раннем возрасте, позже он может привести к амблиопии. Причина астигматизма не ясна, однако считается, что он частично связан с генетическими факторами. Основным механизмом включает неравномерную кривизну роговицы или аномалии хрусталика глаза.

Астигматизм можно корректировать с помощью очков, контактных линз или рефракционной хирургии. Очки являются самыми простыми и безопасными, хотя контактные линзы могут обеспечить более широкое поле зрения. Рефракционная хирургия может полностью устранить необходимость носить корректирующие линзы, навсегда изменив профиль глаза, но, как и все плановые операции, сопряжена с большим риском и затратами, чем неинвазивные варианты.

Контрастная чувствительность представляет собой зрительную способность отличать объект от фона; это не то же самое, что острота зрения. Плохая контрастная чувствительность характерна для многих нарушений зрения, включая катаракту, диабетическую ретинопатию и многие заболевания сетчатки. Контрастную чувствительность у этих пациентов обычно лечат с помощью высококонтрастных фильтров, лучшего освещения и использования более контрастных материалов. У пациентов с катарактой хирургическое удаление катаракты может значительно снизить контрастную чувствительность.

Стереопсис относится к восприятию глубины и трехмерной структуры, полученному на основе визуальной информации, поступающей от двух глаз, индивидуумами с нормально развитым бинокулярным зрением. Наиболее распространенной причиной потери стереоскопического зрения является снижение остроты зрения вблизи или вдаль из-за аномалий рефракции. Ослабление бинокулярного зрения из-за косоглазия (отклонение глаза) или амблиопии, при которой один глаз не может сформировать адекватный вход в зрительную кору, и анизометропия являются другими менее распространенными причинами стереопсиса.

Фотопическое зрение представляет собой зрение глаза при хорошем освещении (уровень яркости от 10 до 10^8 кд/м²). У человека и многих других животных фотопическое зрение обеспечивает восприятие цвета, опосредованное колбочками, и значительно более высокую остроту зрения и временное разрешение, чем при скотопическом зрении. Большинство пожилых людей теряют фотопическую пространственную контрастную чувствительность. Взрослым в возрасте 70 лет требуется примерно в три раза больше контраста для обнаружения высоких пространственных частот, чем взрослым в возрасте 20 лет.

Скотопическое зрение представляет собой зрение глаза при слабом освещении (уровень яркости от 10^{-6} до $10^{-3,5}$ кд/м²). В человеческом глазу колбочки не функционируют при слабом видимом свете. Скотопическое зрение обеспечивается исключительно палочками, которые наиболее чувствительны к длинам волн около 498 нм (зелено-синий) и нечувствительны к длинам волн более примерно 640 нм (красновато-оранжевый). Это состояние называется эффектом Пуркинье.

Зрительная адаптация происходит намного быстрее при фотопическом зрении; например, для фотопического зрения это может произойти за 5 мин, но переход от фотопического к скотопическому может занять 30 мин.

Мезопическое зрение зависит как от уровня внешней освещенности, так и от скорости биохимических процессов, обеспечивающих энергию для полного включения системы палочек. Проблемы с мезопическим зрением связаны с патологическим переходом от фотопического к скотопическому зрению и могут клинически проявляться как ночная слепота.

В настоящее время не существует одобренной фармацевтической терапии для коррекции пресбиопии, дальнозоркости, астигматизма или плохой контрастной чувствительности или снижения стереопсиса. Таким образом, сохраняется потребность в улучшении или уменьшении этих состояний зрения у пациентов, которые не хотят подвергаться хирургическому вмешательству или использовать корректирующие очки или контактные линзы или изменять окружающую среду, чтобы приспособиться к недостаточной остроте зрения.

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения снижения остроты зрения, снижения контрастной чувствительности или снижения стереопсиса у субъекта, нуждающегося в этом, включающий нанесение композиции для местного применения, включающей метилированный ксантин и холинергическое средство, по меньшей мере на одно веко субъекта, при котором улучшается острота зрения, контрастная чувствительность, стереопсис или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления снижение остроты зрения представляет собой пресбиопию, дальнозоркость или астигматизм.

В вариантах осуществления этого аспекта лечение снижения остроты зрения, контрастной чувствительности или снижения стереопсиса приводит к улучшению по меньшей мере одного параметра зрения в течение по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 5 ч, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 7 ч, по меньшей мере 8 ч, по меньшей мере 9 ч, по меньшей мере 10 ч, по меньшей мере 12 ч или более. В некоторых вариантах осуществления композицию наносят по меньшей мере на одно веко по меньшей мере один раз в день или по меньшей мере два раза в день. В некоторых вариантах осуществления композицию наносят по меньшей мере на одно веко обоих глаз субъекта.

В некоторых вариантах осуществления метилированный ксантин представляет собой кофеин, теofilлин, дифиллин, теобромин, аминофиллин, пентоксифиллин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления холинергическое средство представляет собой пилокарпин, карбахол, цевимелин или физостигмин или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиция включает метилированный ксантин, выбранный из кофеина, теofilлина, дифиллина, теобромина, аминофиллина, пентоксифиллина и их фармацевтически приемлемых солей, и холинергическое средство, выбранное из пилокарпина, карбахола, цевимелина, физостигмина и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления композиция, которую наносят на веко, включает 0,05-10 мас.% метилированного ксантина. В некоторых вариантах осуществления композиция включает примерно 0,05-1 мас.% метилированного ксантина, такого как кофеин, и примерно 3-8 мас.% пилокарпина, 1-3 мас.% карбахола, 0,25-3 мас.% физостигмина или 4-15 мас.% цевимелина.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения пресбиопии, дальнозоркости, астигматизма, снижения контрастной чувствительности или снижения стереопсиса и уменьшения частоты возникновения по меньшей мере одного нежелательного явления, связанного с нанесением офтальмологического миотического средства на глаз субъекта, причем указанный способ включает нанесение композиции для местного применения, включающей 0,05-10 мас.% метилированного ксантина в комбинации с офтальмологическим миотическим средством, на наружное веко субъекта. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько нежелательных явлений выбраны из группы, состоящей из спазма цилиарной мышцы, цилиарной болезненности в бровях, головной боли, индуцированной цилиарной мышцей, покраснения глаз, размытого зрения, снижения зрения вдаль, миопии, миоза, нечеткости зрения, дискомфорта в глазах, боли в глазах, снижения дистанционного зрения и светочувствительности. В некоторых вариантах осуществления, улучшение по меньшей мере одного параметра зрения, выбранного из группы, состоящей из остроты зрения, контрастной чувствительности и стереопсиса происходит при по существу отсутствию миоза или миопии.

В некоторых вариантах осуществления этого аспекта миотическое лекарственное средство выбрано из карбахола, пилокарпина, физостигмина и цевимелина или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления метилированный ксантин выбран из кофеина, теofilлина, дифиллина, теобромина, аминофиллина и пентоксифиллина и их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один параметр зрения, который улучшается, выбран из повышенной аккомодации, увеличенного зрения вдаль, увеличенного зрения вблизи, по-

вышенной контрастной чувствительности, увеличенного стереопсиса или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления этого аспекта изобретения, композиция включает примерно 3-8 мас.% пилокарпина, 1-3 мас.% карбахола, 0,25-3 мас.% физостигмина или 4-15 мас.% цевимелина. В некоторых вариантах осуществления композиция включает примерно 0,05-1 мас.% кофеина или пентоксифиллина.

В некоторых вариантах осуществления композиция включает примерно 0,05-1 мас.% кофеина, теофиллина или пентоксифиллина и примерно 3-8 мас.% пилокарпина.

В некоторых вариантах осуществления композиция включает примерно 0,05-1 мас.% кофеина, теофиллина или пентоксифиллина и примерно 1-3 мас.% карбахола.

В некоторых вариантах осуществления композиция включает примерно 0,05-1 мас.% кофеина, теофиллина или пентоксифиллина и примерно 0,25-1 мас.% физостигмина.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена композиция для местного применения для лечения астигматизма, пресбиопии, дальновзоркости, снижения контрастной чувствительности или снижения стереопсиса, включающая метилированный ксантин и офтальмологическое миотическое средство, где нанесение указанной композиции на внешнюю поверхность по меньшей мере одного века субъекта, нуждающегося в этом, приводит к улучшению по меньшей мере одного параметра зрения, вследствие астигматизма, пресбиопии, дальновзоркости или снижения контрастной чувствительности, соответственно, не вызывая существенного миоза или миопии. В некоторых вариантах осуществления метилированный ксантин выбран из кофеина, теофиллина, дифиллина, теобромина, аминофиллина и пентоксифиллина и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления офтальмологическое миотическое средство представляет собой пилокарпин, карбахол, физостигмин, или цевимелин.

Подробное описание изобретения

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится предмет изобретения.

Как используется в настоящем документе, формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не диктует иное.

Термин "острота зрения" относится к четкости или остроте зрения, которая зависит от четкости фокуса сетчатки внутри глаза и измеряется способностью различать буквы или цифры на заданном расстоянии в соответствии с установленным стандартом.

"Снижение остроты зрения" в данном контексте означает снижение способности видеть без корректирующих очков или контактных линз. "Нарушение зрения" или "снижение остроты зрения" представляет собой остроту зрения с наилучшей коррекцией хуже, чем 20/40 или 20/60. Используемый в настоящем описании термин "снижение остроты зрения" не относится к слепоте или практической слепоте, последняя из которых представляет собой остроту зрения 20/200 или хуже.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, которое является эффективным при введении индивидууму для лечения пресбиопии, дальновзоркости, астигматизма, снижения контрастной чувствительности или снижения стереопсиса, в зависимости от конкретного случая, или улучшения по меньшей мере одного параметра зрения. Степень улучшения зрения и/или успех в лечении пресбиопии, дальновзоркости, астигматизма, сниженной контрастной чувствительности или стереопсиса, когда терапевтически эффективное количество композиции вводят индивидууму для соответствующего состояния, может быть легко идентифицирована квалифицированным специалистом, как описано в настоящем документе.

Термин "миопия" относится к состоянию глаза, при котором визуальные образы фокусируются перед сетчаткой, что приводит к ухудшению зрительного восприятия удаленных объектов, вызывая близорукость.

Термин "пресбиопия", используемый в настоящем описании, относится к состоянию зрения, при котором потеря эластичности хрусталика глаза вызывает нарушение аккомодации и невозможность резкой фокусировки для зрения вблизи. Пресбиопия представляет собой прогрессирующую возрастную потерю способности к перефокусировке с дальнего объекта на ближний, что приводит к потере функционально функции чтения на среднем и ближнем расстоянии. Пресбиопия обычно проявляется главным образом в среднем возрасте.

Термин "гиперметропия" или "дальновзоркость", используемый в настоящем документе, относится к состоянию глаза, при котором входящие лучи света падают на сетчатку, прежде чем сходятся в сфокусированное изображение, что приводит к затруднению четкого видения близлежащих объектов. Основное различие между пресбиопией и дальновзоркостью заключается в том, что вызывает каждое из этих состояний. Возраст приводит к пресбиопии, тогда как дальновзоркость имеет генетический компонент. Дальновзоркость присутствует с рождения, а компенсаторные механизмы зрения ухудшаются с возрастом, что приводит к размытому зрению. Возраст часто не влияет на дальновзоркость, в то время как пресбиопия появляется у большинства людей после 40 лет.

Термин "астигматизм", используемый в настоящем документе, относится к нарушению зрения, при

котором неодинаковая кривизна одной или нескольких рефракционных поверхностей глаза, обычно роговицы, препятствует четкой фокусировке световых лучей в одной точке на сетчатке, что приводит к нечеткому зрению.

Термин "контрастная чувствительность", используемый в настоящем документе, означает способность обнаруживать тонкие различия в оттенках и узорах. Контрастная чувствительность важна для обнаружения объектов без четких очертаний и отличия объектов или деталей от их фона. Контрастная чувствительность представляет собой показатель того, насколько сильно изображение должно отличаться по контрасту, чтобы его можно было увидеть, в то время как "острота зрения" измеряет, насколько большим должен быть объект, чтобы его можно было увидеть. Контрастная чувствительность все чаще признается важным фактором, влияющим на качество зрения. У людей с нормальным зрением, как острота зрения, так и контрастная чувствительность имеют широкий диапазон вариаций. Для остроты зрения 0,8 (20/25, 6/9) является низким нормальным значением; самые высокие нормальные значения в три раза выше, 2,5 (20/8, 6/2,5). Нормы для различных уровней потери контрастной чувствительности включают глубокую потерю контраста менее 0,48 log, высокую 0,52-1,00, умеренную 1,04-1,48, нормальная для лиц старше 60 лет составляет 1,52-1,76 и нормальная для лиц 60 лет и младше составляет 1,72-1,92 log контраста.

"Сниженная контрастная чувствительность" или "плохая контрастная чувствительность", используемые в настоящем документе, означает меньшую контрастную чувствительность по сравнению с субъектом с "нормальным зрением". Контрастную чувствительность можно измерить, например, с помощью диаграмма контрастной чувствительности Пелли-Робсона, которая используется в большинстве клинических исследований. На диаграмме Пелли-Робсона буквы представлены триплетами. Каждый триплет уменьшается на 0,08 log единиц. Нормами для разных уровней потери контрастной чувствительности считаются "нормальные", когда пациент может прочитать 6-7 строк (12-14 триплетов). Умеренная потеря контраста основана на том, что пациент может прочитать только 4-5 строк. При высоких потерях пациент может прочитать только 2-3 строки; а при глубокой потере контраста пациент может прочитать только 1 строку или меньше.

Альтернативным тестом диаграмме Пелли-Робсона является тест на контрастную чувствительность Mars Letter. В тесте Mars набор из 3 близких диаграмм. Каждая буква теряет контрастность на 0,04 log единицы, что позволяет более точно измерить потерю контрастности, чем это возможно с помощью диаграммы Пелли-Робсона. На основе того, сколько букв пациент может увидеть, ему присваивается логарифмическая (log) оценка контрастностной чувствительности. В отличие от теста Пелли-Робсона, в котором используется тестовое расстояние 1 метр, в тесте Mars используется тестовое расстояние 50 сантиметров. Нормы для различных уровней потери контрастной чувствительности включают глубокую потерю контраста менее 0,48 log, высокую 0,52-1,00, умеренную 1,04-1,48, нормальная для лиц старше 60 лет составляет 1,52-1,76 и нормальная для лиц 60 лет и младше составляет 1,72-1,92 log контраста.

Термин "замедленное высвобождение" используется в настоящем документе в его обычном значении и означает, что композиции, раскрытые в данном документе, предназначены для медленного высвобождения лекарственного средства в течение продолжительного периода времени.

Термин "нескорректированная острота зрения вблизи" ("UNVA") относится к способности человека без каких-либо вспомогательных средств для зрения (таких как очки или контактные линзы) видеть детали объектов на расстоянии вытянутой руки от тела (например, на расстоянии 33-41 см от глаз). Аналогично, термин "острота зрения вблизи с коррекцией на расстояние" ("DCNVA") используется в настоящем документе для обозначения способности человека видеть детали объектов на расстоянии вытянутой руки от тела (например, на расстоянии 33-41 см от глаз) с использованием вспомогательных средств зрения, таких как очки или контактные линзы, которые корректируют проблемы со зрением вдаль. Термины "острота зрения вблизи", "острота зрения на малое расстояние" и "зрение вблизи" могут использоваться взаимозаменяемо.

Термин "нескорректированная острота зрения вдаль" ("UDVA") относится к способности человека без каких-либо вспомогательных средств для зрения (таких как очки или контактные линзы) видеть детали объектов свыше расстояния вытянутой руки от тела, например, более 4 метров от глаз. Термины "острота зрения вдаль", "острота зрения на большое расстояние" и "дистанционное зрение" могут использоваться взаимозаменяемо.

Термин "показатель комфорта", используемый в настоящем документе, относится к оценке, которая оценивает болевую чувствительность по шкале 0-10, причем более высокая оценка связана с большей болевой чувствительностью. Показатель комфорта варьируется от 0 (плохой комфорт) до 4 (очень комфортный). Показатель комфорта оценивали для измерения уровня комфорта, который, как известно в данной области, резко снижается при применении стандартных холинергических агонистов из-за неизбежного спазма аккомодации, вызывающего боль. Дискомфорт и боль, вызванные спазмом цилиарной мышцы и миозом, вызывают боль в глазах, периокулярную боль, головную боль, покалывание, жжение и/или покраснение обычно в течение 30 мин после нанесения миотического лекарственного средства на глаз.

Термин "оценка четкости зрения" относится к впечатлению субъекта об общем качестве его зрения. Четкость зрения находится в диапазоне от нуля (плохо) до 4 (отлично). Четкость общего зрения в настоящей области при использовании холинергической терапии приводит к тому, что зрение вдаль стано-

вится нечетким из-за спазма цилиарной мышцы, что приводит к миопическому зрению вблизи, которое находится на фиксированном расстоянии. В результате снижается общая четкость визуального восприятия.

Термин "рефракция", используемый в настоящем документе, относится к оценке фокусирующей силы глаза на расстоянии. Рефракция относится к преломлению света, происходящему в человеческом глазу. Рефракционные нарушения включают близорукость (миопия), дальнозоркость (гиперметропия) и астигматизм.

Термины "промежуточное зрение", "острота промежуточного зрения" и "острота зрения на среднее расстояние" могут использоваться для обозначения способности человека видеть детали объектов на расстояниях между ближним и дальним диапазонами видимости. Таким диапазоном расстояний считается расстояние от примерно дальше вытянутой руки (примерно от 40 до 60 см от глаза) до менее примерно 4 метров от глаза. Термин "промежуточная острота зрения с поправкой на расстояние" ("DCIVA") может использоваться для обозначения способности человека видеть детали объектов на промежуточных расстояниях с использованием вспомогательных средств для зрения, таких как очки или контактные линзы, которые корректируют проблемы со зрением вдаль.

Термин "параметр зрения" или "параметр остроты зрения" относится к любой характеристике зрения пациента, которую можно измерить и которая может быть улучшена с помощью композиций и способов, описанных в настоящем документе. Параметры зрения, которые могут быть улучшены в различных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, остроту зрения вблизи, остроту промежуточного зрения, остроту зрения вдаль, ночное зрение, дневное зрение, оптические аберрации (например, блики, светорассеяние), контрастную чувствительность, стереопсис и недостаточность аккомодации. Зрение или улучшение зрения, включая, но не ограничиваясь этим, остроту зрения вблизи, промежуточного и/или зрения вдаль, контрастную чувствительность, стереопсиса и их комбинации, могут, например, выражаться в увеличении количества букв в таблице проверки зрения, правильно прочитанных в любой момент времени после введения дозы, от исходного уровня (т.е. до лечения). Улучшение ночного зрения может выражаться в улучшении зрения у пациентов при тусклом или темном освещении (например, в мезопических или скотопических условиях). Улучшение дневного зрения может выражаться в улучшении зрения пациентов при ярком освещении, наблюдаемом в светлое время суток или при солнечном свете (например, в фотопических условиях). Улучшенный стереопсис может обеспечить улучшенное трехмерное зрение или глубинное зрение. Улучшение зрения с использованием композиций и способов, описанных в настоящем документе, также может быть достигнуто в сочетании или при использовании других визуальных вспомогательных средств и устройств, включая, но не ограничиваясь ими, очки для чтения, лекарства, модифицирующие хрусталик, и возможности хирургического лечения пресбиопии, включая интраокулярные линзы (ИОЛ).

Термин "аккомодация", используемый в настоящем документе, относится к механизму, с помощью которого глаз меняет фокус с дальних изображений на ближние. Аккомодация представляет собой приспособление оптической системы глаза для удержания объекта в фокусе на сетчатке при изменении его расстояния от глаза. Аккомодация достигается за счет изменения формы хрусталика в результате действия цилиарной мышцы на волокна пояса. Хрусталик наиболее податлив в детском и юношеском возрасте, с возрастом он постепенно теряет способность менять форму, что приводит к пресбиопии.

Термин "миоз" используется в настоящем документе для обозначения чрезмерного сужения зрачка. Миоз может быть результатом нормальной реакции на увеличение света или может быть вызван некоторыми лекарствами, такими как миотики, например, холинергическими средствами или патологическими состояниями.

Термин "миотическое лекарственное средство" или "миотик(миотики)", или "офтальмологическое миотическое средство", или "офтальмологический миотик(миотики)", используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, означает любое лекарственное средство или активный фармацевтический ингредиент (API), который используется для лечения состояния зрения и который сужает зрачок глаза при нанесении непосредственно на глазное яблоко. Миотики представляют собой либо парасимпатомиметические (холиностимулирующие) лекарственные средства, обладающие прямым мускариновым действием, такие как пилокарпин, цевимелин и карбахол, либо антихолинэстеразные лекарственные средства, которые блокируют действие ацетилхолинэстеразы, позволяя ацетилхолину оказывать свое действие, такие как физостигмин, неостигмин, эхотиофат и демекарий. Некоторые миотики блокируют α - или β -адренергические рецепторы. Например, дапипразол и тимоксамин блокируют α -адренорецепторы, а пропранолол блокирует β -адренорецепторы. При нанесении непосредственно на глазное яблоко офтальмологические миотические средства часто вызывают нежелательные и болезненные побочные эффекты, такие как спазм аккомодации, боли в глазах, головная боль, нечеткость зрения и потеря способности функционировать при менее ярком или темном окружающем свете.

Используемый в настоящем документе термин "холинергическое средство" или "холинергический агонист" относится к соединениям, которые усиливают или имитируют действие нейротрансмиттера ацетилхолина, основного передатчика нервных импульсов в парасимпатической нервной системе, или бутирилхолина. Вещество является холинергическим, если оно способно продуцировать, изменять или

высвободить ацетилхолин или бутирилхолин ("непрямого действия") или имитировать их поведение на одном или нескольких типах ацетилхолиновых рецепторов ("прямого действия") или бутирилхолиновых рецепторах ("прямого действия") в организме. Такие миметики называются парасимпатомиметическими лекарственными средствами или холиномиметическими лекарственными средствами и включены в категорию "холинергических средств", как используется в настоящем документе. Термин "холинергическое средство" также относится к солям и сложным эфирам таких соединений. Неограничивающие примеры холинергических средств, включенных в композиции, раскрытые в настоящем документе, включают офтальмологические миотические средства, пилокарпин, карбахол, физостигмин и цевимелин. В отношении пилокарпина, карбахола, физостигмина и цевимелина, термины "холинергическое средство", "холинергический агонист", "миотическое лекарственное средство", "миотик(миотики)", "офтальмологическое миотическое средство" и "офтальмологический миотик(миотики)" используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Используемый в настоящем документе термин "метилированный ксантин" или "метилксантин" относится к соединению, включенному в класс лекарственных средств, полученных из пуринового основания ксантина, которое естественным образом вырабатывается как растениями, так и животными. Неограничивающие примеры метилксантинов включают теофиллин, дифиллин, кофеин, теобромин, аминофиллин и пентоксифиллин.

Термин "веко", используемый в настоящем документе, означает одну из двух подвижных складок защитной тонкой кожи над каждым глазом с ресницами и ресничными и мейбомиевыми железами по ее краям. Верхние и нижние веки разделены глазной щелью. Понятно, что в каждом варианте осуществления способов по настоящему изобретению лечения пресбиопии, дальновзоркости, астигматизма, плохой контрастной чувствительности или снижения стереопсиса терапевтическое средство наносят на внешнюю поверхность кожи верхнего, нижнего или обоих верхних и нижних век одного или обоих глаз по мере необходимости.

Авторы изобретения ранее обнаружили, что добавление метилированного ксантина в содержащую лекарственное средство композицию для местного применения для нанесения на внешнюю поверхность века обеспечивает замедленное высвобождение и улучшенное проникновение лекарственного средства в глаз. (патент США 9.034830, полностью включенный в настоящий документ в качестве ссылки). Не желая быть связанными с одной конкретной теорией, можно предположить, что метилированный ксантин, например, кофеин, может служить солюбилизующим средством для активного агента (агентов), включенных в композицию, делая активный агент (агенты) более биодоступным. Также считается, что метилированный ксантин действует на мышцу моргания, вызывая небольшие локальные произвольные сокращения мышц (мышечные подергивания), которые приводят к попаданию содержащегося в композиции лекарственного средства в веко и кровеносную систему глаза.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что нанесение композиции, включающей комбинацию метилированного ксантина и холинергического средства или другого миотического лекарственного средства, на веко(веки) индивидуума с диагностированными нарушениями зрения или с нарушениями зрения, вызывающими нечеткость зрения, такими как дальновзоркость, астигматизм, пресбиопия или плохая контрастная чувствительность или снижение стереопсиса, приводит к улучшению дистанционного зрения, периферического зрения или зрения вблизи, или улучшению контрастной чувствительности или стереопсиса, в зависимости от состояния, подлежащего лечению, без неблагоприятных побочных эффектов, связанных с применением миотического лекарственного средства, такого как холинергическое средство, на глаз, например, в виде глазных капель. Композиции и способы по настоящему изобретению лечат пресбиопию путем улучшения глубины фокусировки и обеспечения аккомодации, не вызывая боли в глазах, головной боли, нечеткости зрения, индуцированной миопии, миоза, потери дистанционного зрения и/или потери зрения в условиях тусклого или темного освещения, путем местного нанесения композиции по настоящему изобретению на веко или веки субъекта с пресбиопией. Композиции и способы по настоящему изобретению лечат дальновзоркость путем улучшения зрения вблизи и лечат астигматизм путем улучшения четкости зрения, например. Композиции и способы по настоящему изобретению лечат плохую контрастную чувствительность путем повышения контрастной чувствительности. При лечении каждого из этих заболеваний глаз местное нанесение на веко (веки) композиции по настоящему изобретению, включающей комбинацию метилированного ксантина и холинергического средства или другого миотического лекарственного средства, приводит к улучшению зрения без возникновения миоза или миопии.

Композиции и способы по настоящему изобретению избирательно воздействуют на способность субъекта к фокусировке или аккомодации, не оказывая существенного влияния на зрачок. Способы по изобретению приводят к абсорбции композиций изобретения в цилиарное тело, которое представляет собой кольцевидное утолщение ткани внутри глаза, отделяющее заднюю камеру от стекловидного тела. Абсорбция в цилиарное тело осуществляется через сосудистую систему века. В результате настоящие композиции и способы не приводят к закачиванию болуса активного ингредиента (ингредиентов) в переднюю камеру глаза. Способы и композиции по изобретению влияют на способность субъекта к фокусированию, не вызывая спазмов цилиарной мышцы и практически не оказывая существенного влияния на зрачок. Таким образом, способы и композиции настоящего изобретения способны поддерживать фи-

физиологический диапазон размеров зрачков. То есть апертура зрачка остается в физиологическом диапазоне размера зрачка (который зависит от цвета глаз) после нанесения композиции по изобретению на веко, что позволяет избежать потери контрастной чувствительности, или ночной слепоты, или потери остроты зрения.

Полностью расширенный зрачок обычно имеет размер от 4 до 8 миллиметров, в то время как суженный зрачок имеет размер менее 3 мм, обычно размер точечного зрачка, т.е. 1,5-1,9 мм или до 2,5 мм. По данным American Academy of Ophthalmology, зрачки обычно имеют размер от 2 до 8 мм. Способы и композиции по настоящему изобретению поддерживают зрачки в пределах этого диапазона, в то время как нанесение одних только миотиков на глаз вызывает значительное сужение зрачка, например, ниже 2,5 мм.

В медицине использование холинергических агонистов и других миотиков ограничено из-за их склонности вызывать нежелательные явления в любом органе, находящемся под контролем парасимпатической нервной системы; нежелательные явления включают нечеткость зрения, миоз, миопию, судороги и диарею, низкое кровяное давление и брадикардию, тошноту и рвоту, слюноотделение и потливость, одышку и увеличение частоты мочеиспускания. Текущее использование холинергического соединения, пилокарпина, в офтальмологических растворах глазных капель, например, ограничено несколькими часто встречающимися нежелательными явлениями, включая височную и периорбитальную головную боль (т.е. боли в области бровей), которые может быть вызваны, по меньшей мере частично, быстрым сокращением ресничной мышцы, спазмами цилиарной мышцы, снижением зрения в ночное время и при низком уровне освещенности из-за миоза, снижением дистанционного зрения, снижением контрастной чувствительности и миопией. Пилокарпин также действует на мускариновые холинергические рецепторы, обнаруженные в круговой мышце радужной оболочки, вызывая сокращение мышцы, что приводит к сужению зрачка (т.е. миозу) (Levin et al., *Adler's Physiology of the Eye*, 11th edition by Saunders Elsevier (Edinburgh), pp. 56, 57, and 509-510). Из-за этих нежелательных явлений пилокарпин используется только в низких дозах, например, 1,0-2 мас.%/об. в виде глазных капель, и применяется только монокулярно из-за потери дистанционного зрения и миопии. Аналогичным образом, карбахол, холиномиметическое соединение, которое наносят на глаз в виде раствора (глазных капель) для лечения глаукомы, вызывает снижение ночного зрения и применяется только в низких дозировках, т.е. примерно 1,0%. Из-за низких дозировок, необходимых для ограничения неблагоприятных побочных эффектов, любые полезные эффекты этих лекарственных средств кратковременны, например, четыре часа или меньше, что требует несколько применений в день, что еще больше усугубляет нежелательные явления.

Для борьбы с неблагоприятными побочными эффектами, часто наблюдаемыми при применении глазных капель пилокарпин, лекарственное средство часто комбинируют с холинергическим антагонистом. Однако такие комбинации часто влекут за собой дополнительные побочные эффекты, помимо тех, которые связаны с применением пилокарпина.

Применение композиций и способов по изобретению устраняет или, по меньшей мере, значительно уменьшает нежелательные явления, наблюдаемые при применении глазных капель, содержащих холинергические соединения или другие миотические лекарственные средства, такие как пилокарпин, физостигмин или карбахол, например, миоз или миопию. Более того, поскольку композиции по настоящему изобретению составлены для нанесения на веко (веки), а не непосредственно на глазное яблоко, холинергическое средство или другое миотическое лекарственное средство, содержащееся в них, медленно высвобождается в и через веко и в глаз, что позволяет использовать более высокие дозы активного ингредиента и, следовательно, более длительное благоприятное воздействие на зрение.

В одном аспекте настоящего изобретения предложены офтальмологические композиции для местного применения для нанесения на веко для лечения пресбиопии, астигматизма, дальновзоркости или плохой или сниженной контрастной чувствительности или сниженного стереопсиса. В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, композиции, содержащие терапевтическое количество холинергического средства или другого миотического лекарственного средства в сочетании с эффективным количеством метилированного ксантина, наносят местно на одно или несколько век субъекта с пресбиопией или дальновзоркостью, или субъекта с астигматизмом, или субъекта с плохой контрастной чувствительностью или плохим бинокулярным зрением для лечения соответствующего офтальмологического заболевания.

Композиции, описанные в настоящем документе, составлены для местного применения на веко (веки) субъекта. Термин "для местного применения", используемый в настоящем документе, относится к применению композиции, описанной в настоящем документе, включенной в подходящий фармацевтический носитель и нанесенной на внешнюю поверхность одного или нескольких век. Композицию можно наносить на наружную поверхность века(век) одного или обоих глаз по мере необходимости. Типичные композиции для местного применения представляют собой фармацевтически приемлемые формы, в которых композиция наносится непосредственно на наружную поверхность кожи века. Неограничивающие примеры таких лекарственных форм включают мази, линименты, кремы, шампуни, лосьоны, пасты, желе, спреи, аэрозоли. Композиции также можно наносить с помощью пластырей или пропитанных повязок. Термин "мазь" включает лекарственные формы, имеющие маслянистую, водорастворимую и эмульсионную основы, например вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, а также их смеси.

Метилированные ксантины, которые можно использовать в различных композициях и способах по настоящему изобретению, включают, например, кофеин, теофиллин, дифиллин или аминофиллин для местного нанесения на веко или край века.

Холинергические средства, подходящие для включения в композиции, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, пилокарпин, карбахол, физостигмин, цевимелин, неостигмин, ингибитор ацетилхолинэстеразы, донепезил, галантамин, такрин, ривастигмин, метрифонат, пиридостигмин, амбенониум, демаркарий, цевимелин, эдрофоний, гуперзин А, ладостигил, диизопропилфторфосфат (флороприл), фосфолин йодид (эхотиофат) и физостигмин (эзерин), и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры. В некоторых вариантах осуществления каждого аспекта изобретения холинергическое средство представляет собой пилокарпин, физостигмин, карбахол, цевимелин или их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, или их комбинацию.

В общем, композиции по настоящему изобретению включают один или несколько холинергических или других миотических средств в терапевтически эффективных количествах от примерно 0,1 до примерно 10 мас.% композиции. Поскольку композиции, описанные в настоящем документе, наносят на веко, а не непосредственно на глазное яблоко, как в случае с глазными каплями, в композиции может быть включено большее количество активного средства, например, холинергического средства, тем самым улучшая благоприятное воздействие на зрение, наблюдаемое при использовании этих средств, без обычных побочных эффектов, наблюдаемых при их непосредственном применении в глазах. Например, применение количества 1-10 мас.%, или 3-8 мас.%, или 4-6 мас.%, или 6-8 мас.% холинергического средства, такого как пилокарпин, или количества от 1 до 3 мас.%, или 1,5-2,5 мас.%, или 2-3 мас.% карбахола, или количества от 0,25 до 3 мас.%, или 0,5-2,5 мас.%, или 1-2 мас.% физостигмина, или 4-15 мас.%, 4-12 мас.%, или 4-10 мас.% цевимелина, например, нанесенного на веко(веки), улучшает четкость зрения и зрение вблизи, например, и/или контрастную чувствительность и/или стереопсис при отсутствии или по меньшей мере значительном снижении негативных эффектов на дистанционное зрение, миоз или миопию, которые наблюдаются при нанесении на глаз только миотического средства. Нанесение композиций по изобретению на веки субъекта, нуждающегося в лечении, приводит к снижению частоты возникновения по меньшей мере одного или более нежелательных явлений, таких как нечеткость зрения, дискомфорт в глазах, боль в глазах, боль в области бровей, размытое зрение, светочувствительность, ночная слепота, точечное зрение, потеря контрастной чувствительности, миопия и снижение зрения вдаль, по сравнению с введением раствора глазных капель, содержащего пилокарпин, карбахол, физостигмин или другое холинергическое средство. Кроме того, нанесение композиций, описанных в настоящем документе, на веко приводит к замедленному высвобождению холинергического или миотического средства в глаз благодаря включению в композиции метилированного ксантина, который вызывает небольшие локальные произвольные сокращения мышц (мышечные подергивания) в мышцу моргания в течение длительного периода времени, доставляя активный ингредиент в глаз в течение длительного периода времени, например, по меньшей мере 4 ч и до менее 10 ч или по меньшей мере 12 ч или до 24 ч после нанесения. В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, композиции можно вводить один раз в день, два раза в день или чаще, по мере необходимости. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят один раз в день. При введении композиции могут иметь продолжительность действия, достаточную для целого дня. В некоторых вариантах осуществления композиции могут иметь продолжительность эффекта по меньшей мере четыре часа, например, более 4 ч, например, по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 8 ч, по меньшей мере 10 ч, по меньшей мере 12 ч или до 24 ч, а также все промежуточные моменты времени. Некоторые варианты осуществления могут предусматривать композицию, имеющую продолжительность действия 12 ч или даже 24 ч. Продолжительность действия относится к продолжительности времени, в течение которого введенная композиция оказывает положительный эффект по меньшей мере на один параметр зрения, связанный с пресбиопией, дальновзоркостью, астигматизмом, снижением контрастной чувствительности или снижением стереопсиса. В некоторых вариантах осуществления всех аспектов изобретения композиции по настоящему изобретению могут включать 1-10 мас.%, например, 2-9, 3-9 мас.%, 4-9 мас.%, 5-9 мас.% или 6-9 мас.% или любое количество между ними, любого одного из холинергического средства, такого как пилокарпин, физостигмин, цевимелин или карбахол или их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, например, в комбинации с 0,05-10 мас.% метилированного ксантина, такого как кофеин, теофиллин, пентоксифиллин, аминофиллин или теобромин. Другие примеры композиций по настоящему изобретению включают композиции, содержащие 6-8 мас.% пилокарпина, или 1-3 мас.% карбахола, или 0,25-3 мас.% физостигмина, или 4-15% цевимелина (или фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры этих холинергических средств) в комбинации с 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мас.% кофеина или другого метилированного ксантина. В некоторых вариантах осуществления количество метилированного ксантина, используемого с любым из холинергических или миотических средств, включенных в композиции, описанные в настоящем документе, составляет 0,05-2,5 мас.%, например, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мас.%. В некоторых вариантах осуществления количество кофеина в композиции по изобретению составляет 0,2-0,5 мас.%, например, 0,32 мас.%. В других вариантах осуществления количество пентоксифиллина составляет от

0,05 до 1 мас.% В некоторых вариантах осуществления количество теофиллина, включенного в композицию, раскрытую в настоящем документе, составляет 0,1-0,5 мас.%.

Композиции по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, композиции, содержащие 1-10 мас.% пилокарпина и 0,05-1 мас.% кофеина; 1-10 мас.% пилокарпина и 0,05-1 мас.% теофиллина; 1-10 мас.% пилокарпина и 0,05-1 мас.% пентоксифиллина; 1-3 мас.% карбахола и 0,05-1 мас.% кофеина; 1-3 мас.% карбахола и 0,05-1 мас.% теофиллина; 1-3 мас.% карбахола и 0,05-1 мас.% пентоксифиллина; 0,25-3 мас.% физостигмина и 0,05-1 мас.% кофеина; 0,25-3 мас.% физостигмина и 0,05-1 мас.% пентоксифиллина; 0,25-3 мас.% физостигмина и 0,05-1 мас.% теофиллина; 4-15% цевимелина и 0,05-1 мас.% кофеина; 4-15 мас.% цевимелина и 0,05-1 мас.% теофиллина; 4-15 мас.% цевимелина и 0,05-1 мас.% пентоксифиллина.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде водного раствора, крема, мази или физиологически приемлемого масла. Такие лекарственные формы могут содержать или не содержать, в зависимости от дозатора, консерванты, такие как бензалкония хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, парагидроксibenзойные кислоты и соли фенолртути, такие как нитрат, хлорид, ацетат и борат, или антиоксиданты, а также добавки, такие как EDTA, сорбит, борная кислота и тому подобное в качестве добавок. Кроме того, водные растворы могут содержать агенты, повышающие вязкость, такие как полисахариды, например, метилцеллюлоза, мукополисахариды, например, гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат, или полиспирты, например, поливиниловый спирт. Для облегчения нанесения композиция может быть получена в виде аппликатора-карандаша или другого косметического аппликатора, подходящего для нанесения на веки или основание ресниц, например, на край века.

Настоящее изобретение также предусматривает применение метилированного ксантина в комбинации с офтальмологическим миотическим средством, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения субъекта, испытывающего снижение остроты зрения, снижение контрастной чувствительности или снижение стереопсиса.

Также предоставлены наборы, содержащие одну или несколько композиций, раскрытых в настоящем документе. Наборы могут включать единичные лекарственные формы композиции для применения, раскрытые в настоящем документе, или могут включать флакон, например, содержащий несколько доз, которые должны дозироваться пациентом или с помощью самого аппликатора. Кроме того, наборы могут включать лекарственные формы различных терапевтических средств для лечения пресбиопии, предназначенные для нанесения на разные веки или участки кожи и/или в разное время в ходе схемы лечения. Наборы также будут включать, при необходимости, инструкции по соответствующей схеме введения доз.

Следующие примеры являются иллюстративными по своей природе и никоим образом не являются ограничивающими.

Примеры

Пример 1. Непосредственный эффект от лечения.

Пациентка 45 лет, которая недавно заметила трудности со зрением вблизи, получала лечение композицией для местного применения, включающей 6 мас.% пилокарпина и 0,32 мас.% кофеина. Композицию наносили на веки обоих глаз.

До лечения были получены следующие точки данных.

Зрачок:

рефракция: +25SPH,
Plano SPH > +1,75 add,
некорректированное вблизи,
некорректированный DV,
комфорт (1+ до 4+),
четкость (1+ до 4+),
зрачок до лечения 5,0 мм,
зрение вблизи JS,
дистанционное зрение sc 20/20,
комфорт 3+,
четкость 3+.

После лечения были проведены следующие измерения.

1 час после лечения:

4,5 мм зрачок,
некорректированное зрение вблизи (VA) увеличено до J2,
некорректированное дистанционное зрение осталось 20/20,
показатель комфорта улучшен до 4+,
четкость зрения улучшена до 4+;

2 часа после лечения:

размер зрачка 5,0 мм,
некорректированное зрение вблизи увеличено до максимального уровня J1,
некорректированное расстояние VA 20/20,

показатель комфорта 4+,
 четкость зрения 4+;
 3 часа после лечения:
 размер зрачка 4,5 мм,
 зрение вблизи оставалось повышенным на J1,
 дистанционное зрение оставалось 20/20,
 показатель комфорта 4+,
 четкость зрения 4+;
 4 часа после лечения:
 размер зрачка 4,5 мм,
 зрение вблизи оставалось повышенным на J1,
 дистанционное зрение осталось 20/20,
 показатель комфорта 4+,
 четкость зрения 4+;
 5 часов после лечения:
 размер зрачка 4,0,
 зрение вблизи оставалось оптимальным на уровне J1,
 дистанционное зрение осталось идеальным на уровне 20/20,
 показатель комфорта 4+,
 четкость зрения 4+.

Улучшение зрения вблизи сохранялось в течение 12 ч после однократного лечения. Нежелательных эффектов не наблюдали.

Краткое описание лечения: лечение эметропической пресбиопии пилокарпином 6% и 0,32% кофеином привело к способности произвольно генерировать зрение на близком и среднем расстоянии с сохранением зрения вдаль в каждом глазу. Зрение вдаль улучшилось на правом глазу.

Пример 2.

Женщина 49 лет с гиперметропическим астигматизмом с резким началом пресбиопии и потерей зрения вблизи и вдаль на оба глаза. Пациентка из-за непереносимости не была кандидатом на ношение контактных линз. Кроме того, у пациента наблюдались астигматизм и сужение поля зрения с тошнотой при ношении очков.

До начала лечения у пациента выявлено следующее.

До начала лечения.

Рефракция:

OD: +1,25 +1,25×105. 20/20, +2,00 add

OS: +1,75 +0,25×105 20/20, +2,00 add

До начала лечения.

Некорректированное зрение:

дистанционное: 20/80 правый глаз, 20/30 левый глаз,
 вблизи: невозможно прочитать таблицу чтения вообще,
 зрачки: 5 мм правый глаз (OD), 4,8 мм левый глаз (OS),
 показатель комфорта 2+,
 четкость зрения нуль.

Пациентка получала лечение композицией для местного применения, включающей 0,32 мас.% кофеина и 6 мас.% пилокарпина. Композицию наносили на внешнюю поверхность обоих век.

Композицию наносили на веки один раз в день утром в течение трех дней. Пациентка сообщила, что ее зрение вблизи улучшилось сразу после первой процедуры, и улучшение продолжалось в течение дня/вечера после однократного применения композиции утром.

После трех дней однократного ежедневного применения композиции были получены следующие данные.

После лечения.

Некорректированное зрение:

дистанционное увеличилось до 20/25 правый глаз, 20/20 левый глаз,
 зрение вблизи: J4, теперь может читать свой телефон и сообщения легко,
 зрачки: 5 мм правый глаз, 4,5 мм левый глаз,
 комфорт увеличился до 4+, четкость 4+.

При продолжающемся лечении зрение пациентки при чтении улучшилось до J2 без коррекции, и она сохранила превосходное улучшенное дистанционное зрение на каждом глазу. Пациентка смогла отказаться от ношения очков как для дистанционного зрения, так и для зрения вблизи, проходя лечение один раз в день в течение года.

Краткое описание лечения.

Лечение дальнозоркости с астигматизмом с исходным плохим зрением и тяжелой пресбиопией (с

нечеткостью зрения вблизи и на промежуточном расстоянии) пилокарпином 6% и кофеином 0,32% привело к заметному улучшению дистанционного зрения в каждом глазу. Восстановлена способность к произвольному чтению при ближнем и среднем зрении.

Пример 3.

Мужчина 54 года, который недавно заметил трудности со зрением вблизи, получал лечение композицией для местного применения, включающей 8 мас.% пилокарпина и 0,10 мас.% теофиллина. Композицию наносили на веки обоих глаз.

До лечения были получены следующие точки данных.

Зрачок 5,0 мм.

Рефракция:

OD +0,25+0,50 @ 015. +2,00 чтение Add

OS +0,25 +0,25 @ 175. +2,00 чтение Add

До лечения.

Некорректированное зрение вблизи J10, которое составляет 20/100 вблизи, некорректированное дистанционное зрение 20/25 правый глаз, 20/20 левый глаз,

показатель комфорта 2+,

четкость зрения 1+.

После лечения были проведены следующие измерения.

После лечения: 1 час после лечения: 4,5 мм зрачок; зрение вблизи увеличилось до J8; дистанционное зрение увеличилось до 20/20 в каждом глазу.

Показатель комфорта 3+.

Четкость зрения 1+.

2 часа после лечения: размер зрачка 5,0 мм, зрение вблизи снова повысилось J7; дистанционное зрение 20/20 правый глаз и увеличилось до 20/15 левый глаз,

показатель комфорта 4+,

четкость зрения 2+.

3 часа после лечения: размер зрачка 4,5 мм, зрение вблизи осталось повышенным до J5; дистанционное зрение осталось 20/20 правый глаз и 20/15 левый глаз,

показатель комфорта 4+,

четкость зрения 2+.

4 часа после лечения: размер зрачка 4,5 мм, зрение вблизи осталось повышенным до J4; дистанционное зрение осталось 20/20 правый глаз и 20/15 левый глаз на каждый глаз,

показатель комфорта 4+,

четкость зрения 4+.

5 часов: Размер зрачка 4,0, Оптимальное зрение вблизи на J1; Дистанционное зрение осталось при 20/20 на каждый глаз,

Показатель комфорта 4+

Четкость зрения 4+

Улучшение зрения вблизи сохранялось в течение 12 часов после однократного лечения. Нежелательных эффектов не наблюдали.

Пример 4.

Субъект 56 лет, теряющий зрение вблизи, получал лечение композицией для местного применения, включающей 3 мас.% карбахола и 0,16 мас.% теофиллина. Композицию наносили на веки обоих глаз.

До лечения были получены следующие точки данных.

До лечения:

зрачок 5,0 мм,

некорректированное зрение вблизи J7, которое составляет 20/100 вблизи,

некорректированное дистанционное зрение 20/20 в каждом глазу,

показатель комфорта 2+,

четкость зрения 1+.

Рефракция:

OD: -0,25 sph. Add +2,00

OS: -0,75 sph. Add +2,00

Почасовые измерения проверяли после лечения.

1 час после лечения: 5,0 мм зрачок; зрение вблизи увеличилось до J5; дистанционное зрение осталось 20/20 на каждый глаз,

показатель комфорта 3+,

четкость зрения 1+.

2 часа после лечения: размер зрачка 4,5 мм; зрение вблизи снова повысилось J2; дистанционное зрение 20/20 в каждом глазу,

показатель комфорта 4+,

четкость зрения 4+.

3 часа после лечения: размер зрачка 4,5 мм; зрение вблизи снова повысилось до J1; дистанционное зрение осталось 20/20 в каждом глазу,
показатель комфорта 4+,
четкость зрения 4+.

4 часа после лечения: размер зрачка 4,0 мм; зрение вблизи оставалось высоким на уровне J1; дистанционное зрение осталось 20/20 на каждый глаз,
показатель комфорта 4+,
четкость зрения 4+.

5 часов после лечения: размер зрачка 5,0; зрение вблизи теперь оптимально на J1; дистанционное зрение осталось при 20/20 в каждом глазу,
показатель комфорта 4+,
четкость зрения 4+.

Улучшение зрения вблизи сохранялось в течение 12 часов после однократного лечения. Нежелательных эффектов не наблюдали.

Пример 5.

Пентоксифиллин с двумя АР1 холинергических агонистов прямого действия: пилокарпин и карбахол.

Пентоксифиллин 0,05% с пилокарпином 8%.

Пентоксифиллин 1,0% с пилокарпином 8%.

Пентоксифиллин 0,05% с карбахолом 3%.

Пентоксифиллин 1,0% с карбахолом 3%.

Исследование диапазона доз пентоксифиллина.

Низкая доза пентоксифиллина 0,05%: лечение дальнозоркости и пресбиопии 0,05% пентоксифиллина и 8% пилокарпина.

Пациент 59 лет с плохим зрением на близком расстоянии и нечетким зрением вдаль получал лечение композицией для местного применения, включающей 8 мас.% пилокарпина и 0,05 мас.% пентоксифиллина. Композицию наносили на веки обоих глаз.

До лечения были получены следующие точки данных.

Зрачок до лечения 4,0 мм,

некорректированное зрение вблизи J8, которое составляет 20/80 вблизи,

некорректированное дистанционное зрение 20/40 OD, 20/25 OS,

показатель комфорта 2+,

четкость зрения 1+,

OD: +1,00 Sphere с +2,00 ADD для чтения,

OS: +1,75 Sphere с +2,00 ADD для чтения.

После лечения были проведены следующие измерения.

1 час после лечения:

размер зрачка 4,5 мм,

зрение вблизи увеличилось до J6,

дистанционное зрение осталось 20/40 OD, 20/25 OS,

показатель комфорта 3+,

четкость зрения 2+.

2 часа после лечения:

размер зрачка 4,0 мм,

зрение вблизи увеличилось до более функционального уровня J4, что составляет 20/40,

дистанционное зрение улучшено до 20/20 в каждом глазу,

показатель комфорта 4+,

четкость зрения 4+.

3 часа после лечения:

размер зрачка 3,5 мм,

зрение вблизи оставалось повышенным на J4,

дистанционное зрение осталось на улучшенном уровне 20/20 в каждом глазу,

показатель комфорта 4+,

четкость зрения 4+.

4 часа после лечения:

размер зрачка 3,5 мм,

зрение вблизи снова перескочило на J2,

дистанционное зрение осталось увеличенным до 20/20 в каждом глазу,

показатель комфорта 4+,

четкость зрения 4+.

5 часов после лечения:

размер зрачка 3,5

зрение вблизи теперь достигло оптимального уровня остроты на уровне J1

дистанционное зрение осталось отличным при 20/20,
показатель комфорта 4+,
четкость зрения 4+.

Улучшение зрения вблизи сохранялось в течение 12 часов после однократного лечения. Нежелательных эффектов не наблюдали.

Высокая доза пентоксифиллина 1,0%: лечение дальнозоркости и пресбиопии 1,0% пентоксифиллином и 8% пилокарпином.

Субъект 59 лет с плохим зрением на близком расстоянии и нечетким дистанционным зрением получал лечение композицией для местного применения, включающей 8 мас.% пилокарпина и 1,0 мас.% пентоксифиллина. Композицию наносили на веки обоих глаз.

До лечения были получены следующие точки данных:

зрачок до лечения 4,0 мм,
некорректированное зрение вблизи J8, которое составляет 20/80 вблизи,
некорректированное дистанционное зрение 20/40 OD, 20/25 OS,
показатель комфорта 2+,
четкость зрения 1+,
OD: +1,00 Sphere с +2,00 ADD для чтения,
OS: +1,75 Sphere с +2,00 ADD для чтения.

После лечения были проведены следующие измерения.

1 час после лечения:

размер зрачка 3,5 мм,
зрение вблизи увеличилось до J4,
дистанционное зрение улучшено до 20/25 OD, 20/20 OS,
показатель комфорта 4+,
четкость зрения 3+.

2 часа после лечения:

размер зрачка 3,0 мм,
зрение вблизи увеличилось до почти оптимального уровня J2, который составляет 20/25,
дистанционное зрение улучшено до четкости 20/20 в каждом глазу,
показатель комфорта 4+,
четкость зрения 4+.

3 часа после лечения:

размер зрачка 3,5 мм,
зрение вблизи оптимизировано до J1, который составляет 20/20,
дистанционное зрение осталось оптимальным при 20/20 в каждом глазу,
показатель комфорта 4+,
четкость зрения 4+.

4 часа после лечения:

размер зрачка 3,0 мм,
зрение вблизи стабильно на уровне J1, что составляет 20/20,
дистанционное зрение осталось увеличенным до 20/20 на каждый глаз,
показатель комфорта 4+,
четкость зрения 4+.

5 часов после лечения:

размер зрачка 3,5,
зрение вблизи стабильно на оптимальном уровне остроты зрения J1,
дистанционное зрение осталось отличным при 20/20,
показатель комфорта 4+,
четкость зрения 4+.

Улучшение зрения вблизи сохранялось в течение 12 часов после однократного лечения. Нежелательных эффектов не наблюдали.

Пример 6.

Диапазон доз пентоксифиллина с карбахолом 3%: диапазон низких доз метилксантина: пентоксифиллин 0,05% с карбахолом 3%.

Женщина 54 лет со слабым гиперметропическим астигматизмом с резким началом пресбиопии и потерей зрения вблизи и вдаль на оба глаза. Пациентка, не переносящая тренировку с контактными линзами и проявляющая тревогу, не была кандидатом на контактные линзы или офтальмологическую операцию. Кроме того, у пациентки наблюдалась хроническая астигматизация с тошнотой при ношении очков.

До начала лечения у пациента выявлено следующее.

До лечения.

Рефракция:

OD: +0,25 +0,50×105 20/20, +2,00 add

OS: +0,25 +0,25×105 20/20, +2,00 add.

Некорректированное зрение.

Дистанционное: 20/30+3 правый глаз, 20/20-3 левый глаз.

Вблизи: Невозможно прочитать таблицу чтения вообще.

Зрачки: 5 мм оба глаза.

Показатель комфорта нуль.

Четкость зрения нуль.

Пациентка получала лечение композицией для местного применения, включающей 0,05 мас.% пентоксифиллина и 3 мас.% карбахола. Композицию наносили на внешнюю поверхность обоих век.

Композицию наносили на веки один раз в день утром в течение трех дней. Пациентка сообщила, что ее зрение вблизи улучшилось сразу после первой процедуры, и улучшение продолжалось в течение дня/вечера после однократного применения композиции утром.

После трех дней однократного ежедневного применения композиции были получены следующие данные.

Некорректированное зрение.

Дистанционное увеличилось до 20/25 правый глаз, и четче на 20/20 левый глаз.

Зрение вблизи: J4, функционально в состоянии читать телефон и тексты сейчас.

Зрачки: 4,5 мм оба глаза.

Показатель комфорта увеличился до 2+.

Четкость зрения 3+.

Пациент смог отказаться от ношения очков как для дистанционного зрения, так и для зрения вблизи, проходя лечение один раз в день.

Пример 7.

Диапазон высоких доз метилксантина пентоксифиллина: пентоксифиллин 1% с карбахолом 3%

Пациентка 54 лет, описанная в примере 6, прекратила лечение на четыре недели, чтобы "смыть" эффекты 0,5 мас.% пентоксифиллина и 3 мас.% карбахола. Через четыре недели пациентка получила лечение более высокой дозой пентоксифиллина (1 мас.%) и 3 мас.% карбахола.

До лечения 1 мас.% пентоксифиллином и 3 мас.% карбахолом у пациентки наблюдали следующее.

Рефракция:

OD: +0,25 +0,50×105 20/20, +2,00 add

OS: +0,25 +0,25×105 20/20, +2,00 add

Некорректированное зрение.

Дистанционное зрение: 20/30+3 правый глаз, 20/20-3 левый глаз.

Зрение вблизи: Невозможно прочитать таблицу чтения вообще.

Зрачки: 5 мм оба глаза.

Показатель комфорта нуль.

Четкость зрения нуль.

Субъект получал лечение композицией для местного применения, включающей 1,0 мас.% пентоксифиллина и 3 мас.% карбахола. Композицию наносили на внешнюю поверхность обоих век.

Композицию наносили на веки один раз в день утром в течение трех дней. Субъект сообщил, что ее зрение вблизи улучшилось сразу после первой процедуры, и улучшение продолжалось в течение дня/вечера после однократного применения композиции утром.

После трех дней однократного ежедневного применения композиции были получены следующие данные.

Некорректированное зрение.

Дистанционное увеличилось до 20/25 правый глаз, и четче на 20/20 левый глаз.

Зрение вблизи: J1, теперь легко может читать меню, телефон и компьютер с 20/20 VA.

Зрачки: 4,0 мм оба глаза.

Показатель комфорта увеличился до 4+.

Четкость зрения 4+.

Субъект смог отказаться от ношения очков как для дистанционного, так и для ближнего зрения, при этом проходя один раз в день лечение с заметной легкостью чтения (описанной субъектом как "действительно острое").

Пример 8.

1 мас.% физостигмина и 0,32 мас.% кофеина.

Пациент 54 лет, который недавно заметил трудности со зрением вблизи, получал лечение путем местного нанесения на наружные веки обоих глаз композиции, содержащей 1 мас.% физостигмина и 0,32 мас.% кофеина.

До начала лечения были получены следующие данные.

Рефракция:

OD +0,25+0,50 @ 015. +2,00 чтение Add

OS +0,25 +0,25 @ 175. +2,00 чтение Add

Зрачок до лечения 5,0 мм.

Некорректированное зрение вблизи J10, которое составляет 20/100 вблизи.

Некорректированное дистанционное зрение 20/25 Правый глаз, 20/20 левый глаз.

Комфорт 2+, четкость 1+.

После лечения были проведены следующие измерения.

1 час после лечения: 4,5 мм зрачок, зрение вблизи увеличилось до J9, дистанционное зрение увеличилось до 20/20 каждый глаз.

Комфорт 3+, четкость 1+.

2 часа: размер зрачка 5,0 мм, зрение вблизи снова повысилось J7, дистанционное зрение 20/20 правый глаз и увеличилось до 20/15 левый глаз,

комфорт 4+, четкость 2+.

3 часа: размер зрачка 4,5 мм, зрение вблизи увеличилось до J5, дистанционное зрение осталось 20/20 правый глаз и 20/15 левый глаз.

комфорт 4+, четкость 2+.

4 часа: размер зрачка 4,5 мм, зрение вблизи снова повысилось до J3, дистанционное зрение осталось 20/20 правый глаз и 20/15 левый глаз на каждый глаз,

комфорт 4+, четкость 4+.

5 часов: размер зрачка 4,0, зрение вблизи теперь оптимально на J1, дистанционное зрение осталось при 20/20 на каждый глаз,

комфорт 4+, четкость 4+.

Улучшение зрения вблизи сохранялось в течение 12 часов после однократного лечения. Нежелательных эффектов не наблюдали.

Пример 9.

Три субъекта получали лечение композицией, содержащей 6 мас.% пилокарпина и 0,32 мас.% кофеина. У мужчины 46 лет, мужчины 42 лет и мужчины 53 лет наблюдалось ухудшение зрения при чтении, требующее очков для чтения. Все они были эметропами с дальнозоркостью.

Субъект 1: мужчина 46 лет.

Исходное дистанционное зрение 20/25, CS 50% (LogCS 0,3).

Исходное зрение вблизи. 20/114, Snellen Jaeger 11, CS 40%.

Исходный стереопсис: нулевое стереозрение.

Субъект получал лечение нанесением лосьона, содержащего 6 мас.% пилокарпина и 0,32 мас.% кофеина, на наружную поверхность кожи век обоих глаз. Улучшение зрения и улучшение контрастной чувствительности наблюдались в течение трех часов после лечения и оставались оптимальными в течение 12 часов.

Зрение вблизи: исходное зрение Jaeger 11, Snellen 20/114 вблизи с контрастностью 39,81% вблизи (log CS 0,4). Через 2 ч бинокулярного лечения зрение значительно увеличилось до 20/25, Jaeger 2 вблизи с 15,85% CS (log 0,8).

Контрастная чувствительность зрения вблизи увеличилась более чем в два раза на 260% (2,6 раза) лучше, чем исходный уровень.

Дистанционное зрение: исходное зрение 20/25, контрастная чувствительность 50,12% (log 0,3). Дистанционное зрение увеличилось с лечением до 20/20 с контрастной чувствительностью 39,81% (log 0,4).

Контрастная чувствительность дистанционного зрения улучшилась на 33% по сравнению с исходным уровнем.

Стереопсис: бинокулярное зрение улучшилось до 8/9 кругов, что является почти идеальным показателем.

Субъект 2: мужчина 42 года.

Исходное дистанционное зрение: 20/20, CS 39,81% (log 0,4).

Исходное зрение вблизи: Snellen 20/40, Jaeger 4, CS 50,12% (log 0,3).

Исходный стереопсис: 5/5 кругов.

Субъект получал лечение нанесением лосьона, содержащего 6 мас.% пилокарпина и 0,32 мас.% кофеина, на наружную поверхность кожи век обоих глаз. Улучшение зрения и улучшение контрастной чувствительности наблюдали в течение трех часов после лечения и оставались оптимальными в течение 12 ч.

Зрение вблизи: исходное зрение вблизи: Snellen 20/40, Jaeger 4, CS 50,12% (log 0,3). Через 2 ч бинокулярного лечения зрение субъекта увеличилось до 20/20, Jaeger 1 вблизи с 15,85% CS (log 0,8).

Контрастная чувствительность зрения вблизи увеличилась более чем в три раза и стала на 333% (3,3 раза) лучше исходного уровня.

Дистанционное зрение: исходное зрение 20/20, контрастная чувствительность 39,81% (log 0,4). Дистанционное зрение увеличилось с лечением до 20/20 с контрастной чувствительностью 19,95% (log 0,7). Контрастная чувствительность дистанционного зрения увеличилась в два раза, что составляет 100% лучше исходного уровня.

Стереопсис: оценка бинокулярного зрения значительно улучшилась, удвоившись по сравнению с

исходным уровнем до идеального показателя 9/9 кругов.

Субъект 3: мужчина 53 года.

Исходное дистанционное зрение: 20/25, CS 50,12% (log 0,3).

Исходное зрение вблизи: Snellen 20/114, Jaeger 11, CS 79,43%(log 0,1).

Стереопсис: неудачный тест Titmus, нулевое восприятие глубины.

Субъект получал лечение нанесением лосьона, содержащего 6 мас.% пилокарпина и 0,32 мас.% кофеина, на наружную поверхность кожи век обоих глаз. Улучшение зрения и улучшение контрастной чувствительности наблюдали в течение трех часов после лечения и оставались оптимальными в течение 12 ч.

Зрение вблизи: Исходное зрение вблизи: Snellen 20/114, Jaeger 11, CS 50,12% (log 0,3). В течение 6 ч бинокулярного лечения у субъекта значительно повысилось зрение до 20/30, Jaeger 3 вблизи с 25,12% CS (log 0,6).

Контрастная чувствительность зрения вблизи увеличилась на 100% (2 раза) по сравнению с плохой исходной контрастной чувствительностью при низкой остроте зрения.

Дистанционное зрение: Исходное зрение 20/25, контрастная чувствительность 50,12% (log 0,3). Дистанционное зрение увеличилось с лечением до 20/20 с контрастной чувствительностью 25,12% (log 0,6).

Контрастная чувствительность дистанционного зрения увеличилась в два раза, что составляет 100% (в 2 раза) лучше исходного уровня.

Стереопсис: бинокулярное зрение улучшилось с исходной неудачи до почти идеального показателя 8/8 кругов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение офтальмологического миотического средства в комбинации по меньшей мере с одним метилированным ксантином, или его фармацевтически приемлемой солью, или сложным эфиром для лечения снижения остроты зрения, выбранной из снижения зрения вдаль, снижения зрения вблизи, снижения аккомодации, снижения контрастной чувствительности, астигматизма и снижения стереопсиса у субъекта, где указанная комбинация получена для местного нанесения на внешнюю поверхность по меньшей мере на одно веко субъекта и где указанное применение приводит к снижению частоты миоза и миопии по сравнению с нанесением офтальмологического миотического средства на глазное яблоко.

2. Применение по п.1, где офтальмологическое миотическое средство включает пилокарпин, карбахол, цевимелин или физостигмин.

3. Применение по п.2, где комбинация включает 1-10 мас.% пилокарпина, 1-3 мас.% карбахола, 4-15 мас.% цевимелина или 0,25-3 мас.% физостигмина.

4. Применение по любому из пп.2, 3, где офтальмологическое миотическое средство включает пилокарпин.

5. Применение по любому из пп.2, 3, где офтальмологическое миотическое средство включает карбахол.

6. Применение по любому из пп.2, 3, где офтальмологическое миотическое средство представляет собой физостигмин.

7. Применение по любому из пп.2, 3, где офтальмологическое миотическое средство представляет собой цевимелин.

8. Применение по любому из пп.1-7, где метилированный ксантин выбран из кофеина, теофиллина, дифиллина, теобромина, аминофиллина и пентоксифиллина и их фармацевтически приемлемых солей.

9. Применение по п.8, где метилированный ксантин представляет собой кофеин.

10. Применение по п.8, где метилированный ксантин представляет собой пентоксифиллин.

11. Применение по п.8, где метилированный ксантин представляет собой теофиллин.

12. Применение по п.8, где метилированный ксантин составляет 0,05-10 мас.% комбинации.

13. Применение по п.12, где метилированный ксантин представляет собой кофеин.

14. Применение по п.12, где метилированный ксантин представляет собой пентоксифиллин.

15. Применение по п.12, где метилированный ксантин представляет собой теофиллин.

16. Применение по любому из пп.1-15, где комбинация приводит к улучшению по меньшей мере одного параметра зрения, выбранного из зрения вдаль, зрения вблизи, аккомодации, контрастной чувствительности и стереопсиса и их комбинации.

17. Применение по п.16, где по меньшей мере один параметр зрения улучшается по меньшей мере на четыре часа.

18. Применение по любому из пп.1-17, где снижение остроты зрения представляет собой снижение зрения вдаль, снижение зрения вблизи или астигматизм.

19. Применение по любому из пп.1-18, где метилированный ксантин составляет от 0,05 до 10 мас.% комбинации.

20. Применение комбинации по любому из пп.1-3, где

(i) метилированный ксантин содержит кофеин, а офтальмологический миотический агент содержит карбахол;

(ii) метилированный ксантин содержит кофеин, а офтальмологический миотический агент включает пилокарпин;

(iii) метилированный ксантин представляет собой пентоксифиллин, а офтальмологический миотический агент представляет собой карбахол;

(iv) метилированный ксантин представляет собой пентоксифиллин, а офтальмологический миотический агент представляет собой пилокарпин; или

(v) метилированный ксантин представляет собой пентоксифиллин, а офтальмологический миотический агент представляет собой физостигмин.

