



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/0051 (2020.08); A61K 31/513 (2020.08); A61K 47/32 (2020.08); A61P 27/02 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020119996, 09.06.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.06.2020

Дата регистрации:  
21.01.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.06.2020

(45) Опубликовано: 21.01.2021 Бюл. № 3

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,  
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный  
отдел

(72) Автор(ы):

Габдрахманова Аня Фавзиевна (RU),  
Курбанов Садырбек Абдувакасович (RU),  
Мещерякова Светлана Алексеевна (RU),  
Кильдияров Фанис Хамидуллович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Башкирский государственный  
медицинский университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2173178 C2, 10.09.2001. RU  
2082434 C1, 27.06.1997. RU 2705392 C1,  
07.11.2019. Джафарли Т. Б. "Новый стимулятор  
регенерации роговицы мазь бетамецила 2%-  
ная глазная в лечении заболеваний переднего  
отдела глаза", Автореферат диссертации на  
соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук, Москва, 1996, 22 с.

(54) Глазная лекарственная пленка с метилурацилом, обладающая ранозаживляющим эффектом

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины,  
в частности к офтальмологии, и представляет  
собой глазную пленку. Пленка содержит в  
качестве биологически активного вещества 0,12  
г метилурацила, а в качестве пленкообразующей

основы - 3,3 г поливинилового спирта, в расчете  
на 100,0 мл воды. Использование изобретения  
позволяет повысить регенерацию роговицы. 2  
табл., 5 ил.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 9/00* (2006.01)*A61K 31/513* (2006.01)*A61K 47/32* (2006.01)*A61P 27/02* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 9/0051* (2020.08); *A61K 31/513* (2020.08); *A61K 47/32* (2020.08); *A61P 27/02* (2020.08)(21)(22) Application: **2020119996, 09.06.2020**(24) Effective date for property rights:  
**09.06.2020**Registration date:  
**21.01.2021**

Priority:

(22) Date of filing: **09.06.2020**(45) Date of publication: **21.01.2021** Bull. № 3

Mail address:

**450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3,  
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otдел**

(72) Inventor(s):

**Gabdrakhmanova Anyya Favzievna (RU),  
Kurbanov Sadyrbek Abduvakasovich (RU),  
Meshcheryakova Svetlana Alekseevna (RU),  
Kildiyarov Fanis Khamidullovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj  
meditsinskij universitet" Ministerstva  
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)****(54) OPHTHALMIC DRUG FILM WITH METHYLURACIL EXHIBITING WOUND HEALING EFFECT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to ophthalmology, and represents an ophthalmic film. Film contains 0.12 g of methyluracil as a biologically active substance, and as film-forming

base - 3.3 g of polyvinyl alcohol per 100.0 ml of water.

EFFECT: use of the invention provides higher corneal regeneration.

1 cl, 2 tbl, 5 dwg

RU 2 740 924 C1

RU 2 740 924 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к офтальмологии, и может быть использовано при лечении термического, химического поражения роговицы и конъюнктивы, послеоперационного отека роговицы после факоэмульсификации катаракты, травматических эрозий роговицы, а также для повышения регенерации роговицы.

В лечении и профилактике заболеваний глаз используют различные методы введения лекарственных веществ в ткани глаза. Наиболее широкое применение нашли глазные капли, мази, гели, подконъюнктивальные, парабулбарные и внутрикамерные инъекции. Инсталляционная методика имеет ряд недостатков, такие как частые закапывания в зависимости от выраженности заболевания, закапывание антибиотиков не сопровождается достижением во влаге передней камеры глаза необходимой концентрации для подавления роста микроорганизмов [Барри П., Руководство ESCRS по профилактике и лечению эндофтальмита после операции по удалению катаракты: данные, дилеммы и выводы / П. Барри, Кордовес Л., Гарднер С.; пер. с англ. Б.Э. Малюгина. Temple house, Ирландия 2013. - 30 с.]. Эффективность лечения часто зависит от состава лекарства, а также от лекарственной формы. При повреждении структуры роговицы декспантенол активирует митоз эпителиальных клеток и ускоряет их миграцию в зону раневого дефекта. Кроме того, декспантенол предотвращает образование рубцов стромы роговицы, влияя на формирование нормальной структуры фибробластов и активизируя их пролиферацию. При использовании декспантенола в регенерированных участках происходит восстановление правильной многослойной структуры коллагеновых волокон, что положительно сказывается на восстановлении прозрачности роговицы [Ventura A.C., Walti R., Bohnke M. Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery // Br. J. Ophthalmol. 2001. Vol. 85. №1. P. 18-20].

Пленки - твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой одно или многослойные тонкие пластинки подходящего для применения размера, содержащие одно или несколько действующих веществ и вспомогательные, в том числе пленкообразующие, вещества. Пленки как лекарственная форма впервые появились в 1970 году в офтальмологии. Глазные лекарственные пленки (ГЛП) имеют пролонгированное действие, что позволяет поддерживать необходимую концентрацию лекарства в лечебной зоне длительное время, применяются один раз в сутки, их применение исключает частые лечебные процедуры, тем самым освобождая медицинский персонал. Вследствие постепенного выделения действующего вещества ГЛП легко переносятся пациентами, имеют минимальные побочные и токсичные действия [Майчук Ю.Ф. Глазные лекарственные пленки / Ю.Ф. Майчук, В.И. Поздняков, Г.Л. Хромов, Е.Б. Конева, Л.Н. Старукова // Вестник офтальмологии. - 1974. - №6. - стр. 419-423]. Заболевания роговицы и травматические повреждения, как одни из важных причин снижения зрения, - представляют собой актуальную проблему в офтальмологии и ставят задачу поиска новых форм лекарственных средств для лечения патологий органа зрения [Waring G.O. 3rd, Bourne W.M., Edelhauser H.F. et al. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function // Ophthalmology. 1982. Vol.89. №6. P. 531-590.].

Известна глазная лекарственная пленка, содержащая следующее соотношение компонентов, мас. %: поливиниловый спирт 82,5, арабиногалактан - 16,5 и левофлоксацин - 1 [патент RU 2404779, 2010 г.].

Известна глазная пленка, содержащая поливиниловый спирт, дигидрокверцетин в качестве активного вещества растительного происхождения, моксифлоксацин в качестве антибиотика. Глазные лекарственные пленки с моксифлоксацином удобны в применении, обладают продолжительным антимикробным, антиоксидантным,

иммуномодулирующим, противовоспалительным свойствами [патент RU 2581025, 2016 г.].

Наиболее близким аналогом изобретения является глазная пленка, которая содержит измельченную нативную роговицу глаз крупного рогатого скота 0,25 г, поливиниловый спирт 99,25 г, гамма-глобулин 0,25 г, гентамицин 0,25 г. Глазная пленка может быть использована при лечении травматических ожоговых и дистрофических повреждений роговой оболочки и конъюнктивы [патент RU 2173178, 2001 г.]. Недостатками данной пленки являются сложность химического состава и трудоемкий затратный технологический процесс ее получения, кроме этого, эффективность данной пленки не проверена при химических ожогах роговицы.

Задачей предлагаемого изобретения является расширение арсенала лекарственных средств для лечения патологий роговицы.

Технический результат при использовании изобретения - повышение регенерации роговичной ткани

Заявляемая ГЛП содержит в качестве пленкообразующей основы поливиниловый спирт, а в качестве биологически активного вещества содержит метилурацил при следующем содержании компонентов, в г на 100,0 мл очищенной воды:

поливиниловый спирт - 3,3

метилурацил - 0,12.

Метилурацил (2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин) - это препарат, улучшающий трофику, усиливающий рост и размножение клеток, стимулирует процесс регенерации в поврежденных тканях, обладает противовоспалительным действием, ускоряет заживление ран, ожогов, повышает сопротивляемость организма к инфекциям.

Изобретение иллюстрируется фигурами 1-5, на которых представлены гистологические препараты глаз экспериментальных кроликов №№1-4, которые окрашены гематоксилин-эозином и исследованы методом световой микроскопии.

Предлагаемую глазную пленку получают следующим образом. На первом этапе технологии приготовления ГЛП подготавливали помещения и вспомогательные вещества, получали в асептических условиях водный раствор метилурацила.

Глазные лекарственные пленки с метилурацилом получали следующим образом: в асептических условиях в герметично закрывающуюся емкость помещали поливиниловый спирт и заливали заранее приготовленным водным раствором метилурацила. Оставляли при комнатной температуре в течение 12 часов для полного набухания поливинилового спирта. Затем раствор полимера термостатировали при температуре 80-90°C до его полного растворения. Полученный раствор фильтровали через стерилизующий фильтр и разливали в простерилизованные формы с ячейками стерильной пипеткой. Подложку с ячейками помещали в термостат и высушивали в температуре 45°C до остаточной влажности 5%. Полученные пленки вынимали из ячеек и помещали в стерильные флаконы по 10 мл и герметично укупоривали под обкатку.

Известно, что метилурацил стимулирует защитную активность фагоцитов [патент РФ 2485118] и обладает антиоксидантным эффектом, противомикробной активностью [Мещерякова С.А., Катаев В.А., Фаттахова И.Я. и др.). Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тьетанилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-дионового ряда // Химико-фармацевтический журнал, 2015. - Т. 49. №9. - С .28-31].

Для экспериментальной проверки заявляемого средства были приготовлены образцы пленок, с использованием следующих пленкообразователей: поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), метилцеллюлоза (МЦ), натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), желатин. В качестве пластификатора во все

составы, кроме состава с ПВС, вводили глицерин (таблица 1). Полимеры заливаются водой (может быть нагревание, в зависимости от свойств полимера). Масса тщательно перемешивается ручной или механической мешалкой. Смесь выдерживается при комнатной температуре и периодическом перемешивании до полного растворения полимера, затем добавляется глицерин, проводится дополнительное смешивание. Критериями для отбора наиболее подходящего состава пленок служили следующие показатели качества: органолептические свойства, pH водного раствора, толщина, влажность, время растворения. Результаты исследования показателей качества пленок различного состава представлены в таблице 2.

Все растворы пленок имеют нейтральную реакцию. На основании анализа всех показателей выбрали пленки состава №1 с пленкообразователем ПВС. У данного состава по сравнению с другими составами оптимальные органолептические показатели, влажность, толщина и время растворения (продолгование).

Готовая лекарственная пленка бесцветная, прозрачная, обладает высокой эластичностью и хорошей адгезией. ГЛП удобна в применении, хорошо совместима с глазной жидкостью, что способствует постепенному высвобождению действующего вещества, обеспечивая продолгованное действие. Пленку рекомендуется хранить защищенном от света месте, при температуре от 8 до 15°C.

Предлагаемая ГЛП закладывается в конъюнктивальную полость 1 раз в день в течение 7-21 дней.

Применение ГЛП улучшает функциональные исходы, сокращает сроки лечения, пленка хорошо переносится, экономична и удобна в использовании. Показателем клинического выздоровления считается восстановление эпителиально-стромального пласта роговицы.

Предлагаемая ГЛП апробирована на переносимость тканями глаза в эксперименте на 5 кроликах породы шиншилла. Экспериментально вызвали химический ожог роговицы (по методу Обенбергера) аппликацией диска фильтровальной бумаги диаметром 8 мм, смоченной 3% уксусной кислотой, экспозицией 5 секунд. Затем промывали конъюнктивальную полость 0,9% физиологическим раствором в течение 10 минут. После этого в левые глаза кроликов №№1, 2, 3, 4 (4 глаза) закладывали ГЛП с метилурацилом 1 раз в день весь период эксперимента. В левый глаз кролика №5 закладывали гель декспантенола 5% (корнерегель) 2 раза в день, а правый глаз оставляли без лечения для наблюдения в условиях отсутствия лечения. Для профилактики бактериальной инфекции всем кроликам закапывали глазные капли тобрамицин 0,3% 4 раза в день. Терапевтическую эффективность лечения оценивали по следующим признакам: рассасывания отека роговицы, уменьшения светобоязни, инъекции, раздражения и отека конъюнктивы, уменьшения сроков лечения.

Гистологическая картина роговицы кролика на вторые сутки наблюдения: в центральной зоне роговицы выявлялась тотальная десквамация эпителия от основного вещества роговицы, повреждение Боуменова мембраны. Эпителиоциты на периферии роговицы определялись как клетки с гиперхромными уплощенными ядрами и располагались в один ряд. Строма отечная, воспалительно-клеточная инфильтрация отсутствовала (фиг. 1).

На 7-е сутки наблюдения после кислотного ожога очагов эрозии не выявлены и наблюдается тотальная эпителизация роговицы. Передний эпителий характеризовался неравномерностью и неоднородностью толщины пласта. Наряду с однорядным камбиальным эпителием призматической формы обнаруживались пласты уплощенных эпителиоцитов, вектор которых был направлен вдоль длинной оси поверхности

роговицы. Направление миграции было от периферии (от лимба) к центру, т.е. центростремительно (фиг. 2). Это свидетельствует о миграции эпителиоцитов со стороны лимба для замещения утраченного переднего эпителия.

В центральной зоне спустя 14 суток определялся многослойный плоский неороговевающий эпителий в виде 5-6 клеточных слоев, визуализируется центростремительная эпителизация дефекта роговицы (фиг. 3). В этом же сроке наблюдения в перилимбальной зоне определялись слои эпителиальных клеток с миелиновыми гранулами, что свидетельствует о нормальном процессе эпителизации роговицы (фиг. 4).

На гистологической картине на 21-е сутки исследования наблюдалось 6-7 слоев эпителия, восстановление многослойного плоского неороговевающего эпителия в центральной зоне роговицы (фиг. 5).

В контрольном левом глазу 5-го кролика тоже наблюдались вышеперечисленные изменения, за исключением некоторых участков, где наблюдалось относительно запоздалое закрытие дефекта, что подтверждается данными экспериментальных работ других авторов [Пронкин И.А. Разработка метода терапии рецидивирующих эпителиальных дефектов роговицы на основе «Протектора эпителия роговицы гелевого»: дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2017. - 119 с.]. На глазу с моделью ожога без лечения дефект эпителия сохранялся на 21-е сутки наблюдения.

Таблица 1

**Составы пленкообразователей**

| Состав | МЦ,<br>г | Na-<br>КМЦ,<br>г | ПВС,<br>г | ПВП,<br>г | Желатин,<br>г | Глицерин,<br>г | Вода<br>очищенная |
|--------|----------|------------------|-----------|-----------|---------------|----------------|-------------------|
| №1     | -        | -                | 3,3       | -         | -             | -              | до 100 мл         |
| №2     | -        | -                | -         | 15,0      | -             | 5,0            | до 100 мл         |
| №3     | 1,0      | -                | -         | -         | -             | 5,0            | до 100 мл         |
| №4     | -        | 2,0              | -         | -         | -             | 5,0            | до 100 мл         |
| №5     | -        | -                | -         | -         | 2,0           | 5,0            | до 100 мл         |

Таблица 2

## Показатели пленок составов 1-5

| Состав | Органолептические свойства                        | рН водного раствора | Толщина, мм | Влажность, % | Время растворения, мин |
|--------|---------------------------------------------------|---------------------|-------------|--------------|------------------------|
| №1     | прочная, эластичная, однородная, без разрывов     | 7,05±0,05           | 0,035±0,02  | 4,9±0,1      | не более 90,0          |
| №2     | прочная, неэластичная, однородная, без разрывов   | 7,41±0,05           | 0,038±0,01  | 9,5±0,1      | не более 80,0          |
| №3     | прочная, эластичная, однородная, с разрывами      | 7,14±0,05           | 0,039±0,01  | 10,2±0,2     | не более 35,0          |
| №4     | прочная, эластичная, однородная, с разрывами      | 7,28±0,05           | 0,043±0,02  | 10,4±0,1     | не более 30,0          |
| №5     | непрочная, эластичная, неоднородная, без разрывов | 7,32±0,05           | 0,120±0,02  | 8,8±0,1      | не более 50,0          |

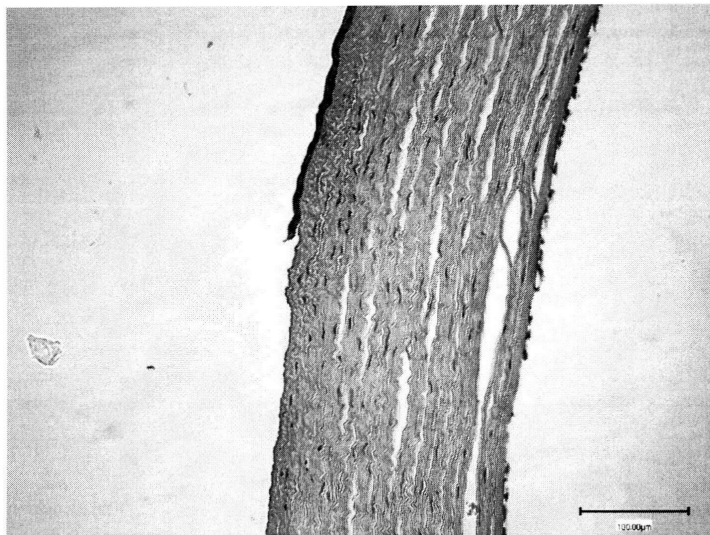
## (57) Формула изобретения

Глазная лекарственная пленка для повышения регенерации роговичной ткани, содержащая поливиниловый спирт в качестве пленкообразующей основы и биологически активное вещество, отличающаяся тем, что в качестве биологически активного вещества содержит метилурацил при следующем содержании компонентов, в г на 100,0 мл очищенной воды:

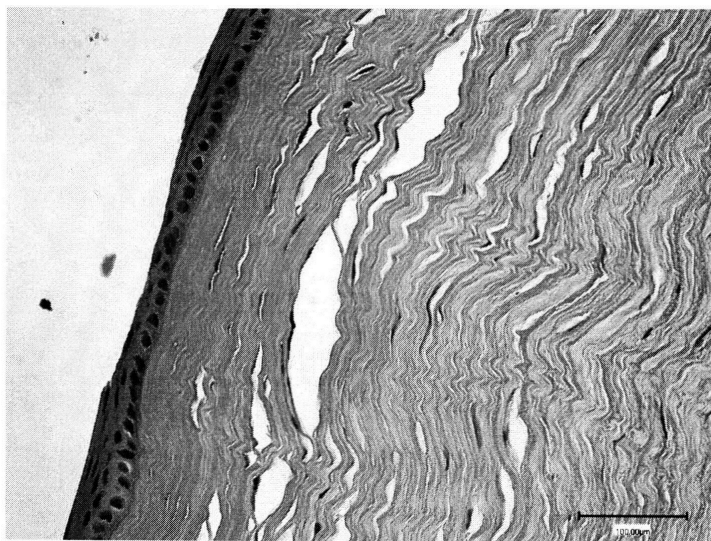
поливиниловый спирт  
метилурацил

3,3  
0,12

1

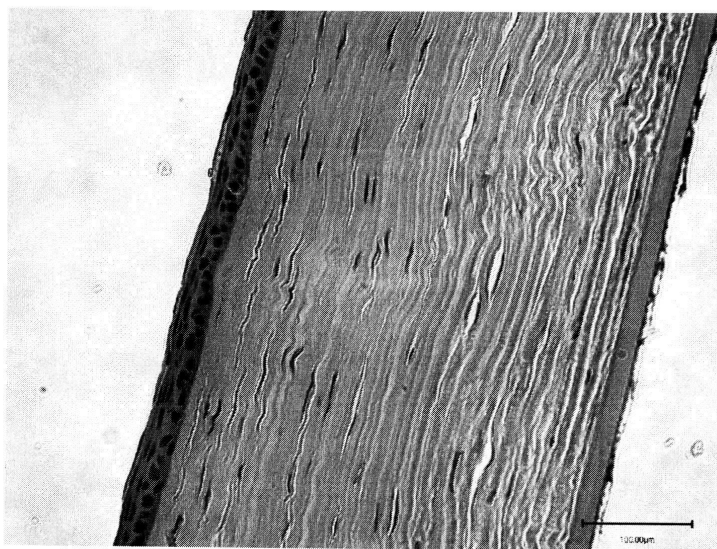


Фигура 1

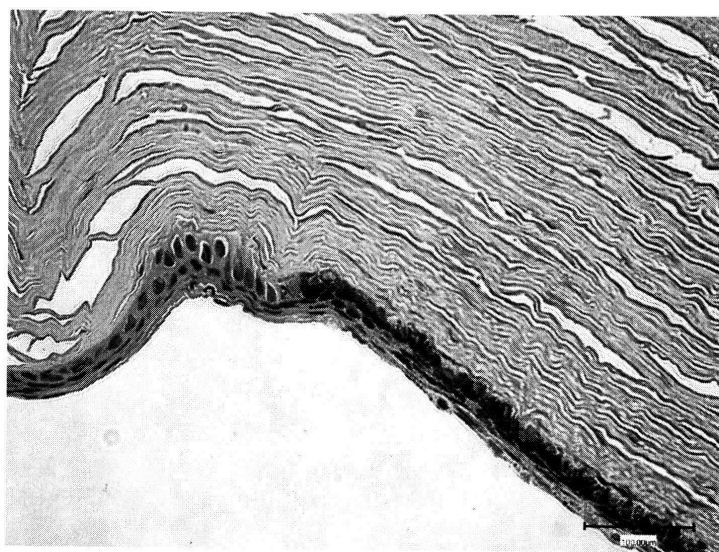


Фигура 2

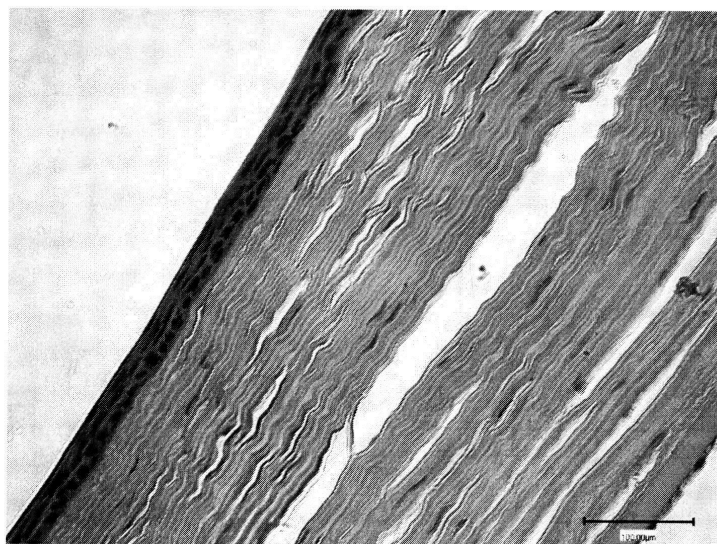
2



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5