



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116465** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 39/00
A61P 27/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2016 11549</p> <p>(22) Дата подання заявки: 15.11.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2017</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2017, Бюл.№ 10</p>	<p>(72) Винахідник(и): Михейцева Ірина Миколаївна (UA), Сіроштаненко Тетяна Іванівна (UA), Сагач Вадим Федорович (UA), Дорофєєва Наталя Олександрівна (UA), Корнелюк Олександр Іванович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ, Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, 65061 (UA)</p>
--	---

(54) СПОСІБ ЗНИЖЕННЯ ВИСОКОГО ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ

(57) Реферат:

Спосіб зниження високого внутрішньоочного тиску базується на інстиляції рекомбінантного пептиду. Як пептид використовують ендотеліальний моноцитаактивуючий фактор II (EMAP II), який вводять одноразово в око у концентрації 3,9 мкг/кг.

UA 116465 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до експериментальної та клінічної офтальмології, і може бути використана для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску.

Актуальність корисної моделі обумовлена тим, що підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) є загрозливим симптомом при ряді патологічних станів. Головним чином це порушення функції ока - основна ознака групи очних захворювань під загальною назвою глаукома. Тривале і значне підвищення ВОТ призводить до пошкодження нервового апарату ока, атрофії зорового нерва і необоротної сліпоти. Механізми підвищення ВОТ активно вивчаються, проте патохімічна основа цих змін залишається нез'ясованою, що в свою чергу унеможливує цілеспрямований вплив патогенетичними засобами на ключові ланки, що ініціюють цей процес. З цим пов'язана низька ефективність медикаментозного лікування глаукоми, особливо в розвиненій стадії хвороби. Існують різні офтальмологічні гіпотензивні препарати, однак їх вплив не пов'язаний з механізмами, ініціюють формування високого офтальмотонусу.

Високий ВОТ формується в результаті порушення очної гідродинаміки, зміни балансу продукції і відтоку. Основними структурами, які беруть участь в продукції і відтоку внутрішньоочної рідини, є цилиарне тіло і трабекула. Відомо здатність гладких м'язів трабекули і цилиарного тіла розслаблятися під впливом оксиду азоту. NO як месенджер дилатації ймовірно залучений в регуляцію очної гідродинаміки [1]. Збільшення продукції оксиду азоту у трабекулярному ендотелії ендотеліальною ізоформою NO-синтази викликає дилатацію судин і може покращувати скоротливість трабекулярної мережі, що призводить до зниження ВОТ. Тому актуальною задачею є пошук нових лікарських засобів, здатних знижувати окислювальний стрес, відновлюючи спряжений стан конститутивних NO-синтаз, збільшуючи de novo синтез оксиду азоту, і викликати релаксацію стінок судин, корегуючи офтальмотонус і покращувати зорову функцію при глаукомі, тим самим запобігати розвитку ускладнень.

Як прототип виступає використання мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor), рекомбінантного пептиду, який знижує внутрішньоочний тиск та покращує зорову функцію. Мозковий нейротрофічний фактор - це рекомбінантний білок людини, який належить до сімейства нейротрофінів [2]. Позитивна дія мозкового нейротрофічного фактора пов'язана з стимуляцією нейронів сітківки і взаємодією з тропоміозиновим тирозинкіназним рецептором (TrkB). Мозковий нейротрофічний фактор знижує внутрішньоочний тиск, покращує візуальну функцію [2].

Він вводиться в око, знижує внутрішньоочний тиск, покращує зорову функцію. Недоліком даного способу є довготривала терапія впродовж 2 тижнів, 3 рази на тиждень, ведення в високих концентраціях (1 мкг/мкл, 5 мкг/мкл, 12 мкг/мкл), а також механізм дії пов'язаний з впливом на нейрони, а не на ендотелій судин.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є розробка більш ефективного швидкодійного способу зниження високого внутрішньоочного тиску шляхом застосування розчину ендотеліального моноцитакивуючого фактора II.

Технічним результатом корисної моделі є розслаблення гладких м'язів трабекули і цилиарного тіла, збільшення відтоку внутрішньоочної рідини і зниження офтальмотонусу, лікування глаукоми та запобігання її ускладнень.

Запропонований спосіб дозволяє унаслідок відновлення сполученого стану конститутивної NO - синтази і збільшення продукції оксиду азоту знизити офтальмотонус у щурів з гіпертензією ока.

Суть способу полягає в тому, що в ньому як рекомбінантний пептид використовується ендотеліальний моноцитакивуючий фактор II (EMAP II), що вводять одноразово шляхом інстиляції розчину.

Приклад

Експериментальні дослідження проведені на 20 білих щурах обох статей віком старше 6 місяців. Фоновий рівень ВОТ встановлено перед початком моделювання гіпертензії. Для формування високого ВОТ була відтворена признана модель гіпертензії очей у щурів [3]. Уведення 0,1 % розчину адреналіну в дозі, починаючи з 10 мкг, доводячи до 15 мкг на 100 г маси тварини, проводили внутрішньоочеревино. Здійснено 20 ін'єкцій за 6 тижнів, в середньому по 3 ін'єкції за тиждень. ВОТ вимірювали апланатичним тонометром з масою плунжера 2 г під місцевою анестезією 0,5 % алкаїном. Вимірювання відбитків в лінійних одиницях проводили за допомогою окуляр-лінзи з вбудованою лінійкою (МПБ-2). Перерахунок на одиниці ртутного стовпа проводили за формулою Головіна. Після 6 тижнів моделювання ВОТ у щурів піднявся з $19,3 \pm 0,26$ мм рт.ст до $36,2 \pm 1,01$ мм рт.ст. (Фіг. 1), склавши різницю 87,6 % від фонових значень у контрольних щурів ($p < 0,001$). Призвели розведення 98 мкг EMAP II в 5000 мкл ізотонічного розчину, отримали розчин з концентрацією поліпептиду 19,6 г/л. В кожне око було інстильовано 25 мкл цього розчину, тобто доза EMAP II складала 3,9 мкг/кг маси

тварини. Динаміка зміни рівня офтальмотонусу була яскраво вираженою. Препарат почав діяти швидко і через 15 хвилин після закапування знизив ВОТ в середньому на 12,4 % ($p < 0,01$), що складає $31,7 \pm 1,1$ мм рт.ст. Через 30 хв. рівень гіпертензії знизився до $25,5 \pm 1,27$ мм рт.ст. і відрізнявся від початкового значення до закапувань на 29,6 % ($p < 0,01$). Через годину цей показник був на рівні $22,2 \pm 0,53$ мм рт.ст., відрізняючись майже на 40 % ($p < 0,001$, Фіг.2).

Виходячи з отриманих даних, можна вважати заявлений спосіб зниження внутрішньоочного тиску шляхом інстиляції розчину ЕМАР II ефективним, а також таким, що має перспективу для використання в клінічній офтальмологічній практиці як гіпотензивний засіб патогенетичного напрямку.

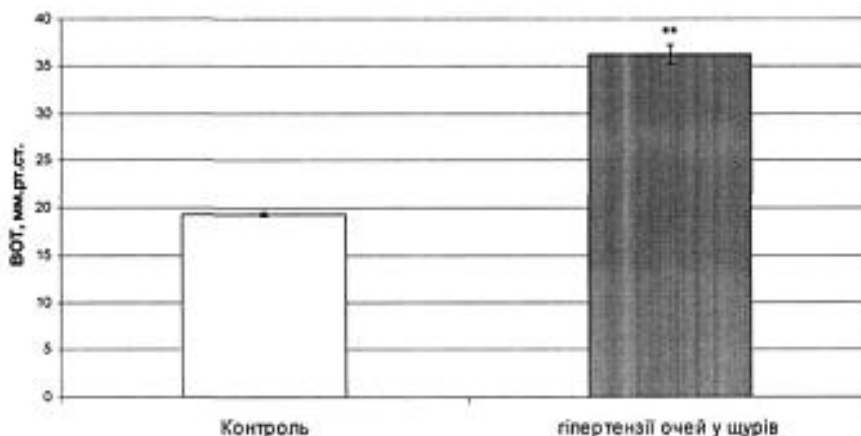
Основною перевагою даного способу шляхом інстиляції розчину ендотеліального моноцитоактивуючого фактора II перед іншими є ефективна дія після одноразового ведення, розслаблення гладких м'язів трабекули і циліарного тіла, збільшення відтоку внутрішньоочної рідини і зниження офтальмотонусу.

Джерела інформації:

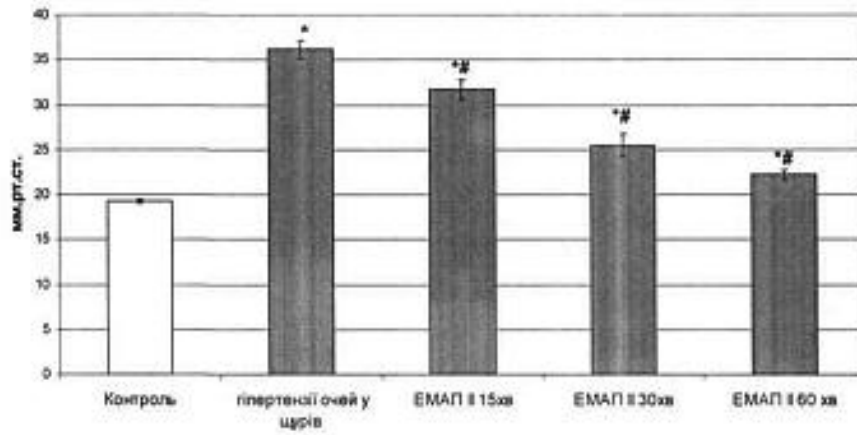
1. Wiederholt M, Sturm A, Lepple-Wienhues A. Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide. Invest Ophthalmol VisSci. 1994.
2. Domenici L, Origlia N, Falsini B, et al. Rescue of retinal function by BDNF in a mouse model of glaucoma. PLoS One. 2014.
3. Михейцева І.М. Спосіб моделювання хронічного підвищеного внутрішньоочного тиску у щурів. Патент України № 38446, зареєстр. 12.01.2009-Бюл. № 1.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб зниження високого внутрішньоочного тиску, що базується на інстиляції рекомбінантного пептиду, який **відрізняється** тим, що як пептид використовують ендотеліальний моноцитоактивуючий фактор II (ЕМАР II), який вводять одноразово в око у концентрації 3,9 мкг/кг.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601