



(51) МПК  
**A61K 38/04** (2006.01)  
**A61K 38/05** (2006.01)  
**A61P 27/12** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2007144339/15, 03.12.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 03.12.2007

(45) Опубликовано: 20.04.2009 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: RU 2071316 C1, 10.01.1997. RU 2201213  
 C1, 27.03.2003. WO 99/15210, 01.04.1999.

Адрес для переписки:  
 603950, г.Нижний Новгород, ГСП-120, ул.  
 Ульянова, 46, Институт прикладной физики  
 РАН, патентная группа, О.В.Бабиной

(72) Автор(ы):

**Соустов Лев Викторович (RU),  
 Челноков Евгений Владимирович (RU),  
 Битюрин Никита Михайлович (RU),  
 Немов Виктор Васильевич (RU),  
 Аветисов Сергей Эдуардович (RU),  
 Полунин Геннадий Серафимович (RU),  
 Шеремет Наталия Леонидовна (RU),  
 Карпова Ольга Евгеньевна (RU),  
 Муранов Константин Олегович (RU),  
 Островский Михаил Аркадьевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Институт прикладной физики РАН (RU)**

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ И  
 ЛЕЧЕНИЯ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ (ВАРИАНТЫ)**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтическим композициям для профилактики развития и лечения начальной стадии возрастной катаракты. Фармацевтическая композиция (варианты) содержит в качестве активного начала смесь двух короткоцепочечных пептидов и подходящий фармацевтический носитель. В первом варианте - смесь D-пантетина и N-ацетилкарнозина при следующей концентрации компонентов: D-пантетин - не менее 0,001%,

N-ацетилкарнозин - не менее 0,001%, физиологический раствор - до 100%). Во втором варианте - смесь D-пантетина и L-карнозина при следующей концентрации компонентов: D-пантетин - не менее 0,001%, L-карнозин - не менее 0,001%), физиологический раствор - до 100%. Высокая эффективность предлагаемой фармацевтической композиции обусловлена тем, что компоненты, входящие в композицию, избирательно защищают разные белки хрусталика глаза. 2 н.п. ф-лы, 7 ил.

RU 2 3 5 2 3 5 2 C 1

RU 2 3 5 2 3 5 2 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*A61K 38/04* (2006.01)*A61K 38/05* (2006.01)*A61P 27/12* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007144339/15, 03.12.2007**(24) Effective date for property rights:  
**03.12.2007**(45) Date of publication: **20.04.2009 Bull. 11**

Mail address:

**603950, g.Nizhnij Novgorod, GSP-120, ul.  
Ul'janova, 46, Institut prikladnoj fiziki RAN,  
patentnaja gruppya, O.V.Babinoj**

(72) Inventor(s):

**Soustov Lev Viktorovich (RU),  
Chelnokov Evgenij Vladimirovich (RU),  
Bitjurin Nikita Mikhajlovich (RU),  
Nemov Viktor Vasil'evich (RU),  
Avetisov Sergej Ehduardovich (RU),  
Polunin Gennadij Serafimovich (RU),  
Sheremet Natalija Leonidovna (RU),  
Karpova Ol'ga Evgen'evna (RU),  
Muranov Konstantin Olegovich (RU),  
Ostrovskij Mikhail Arkad'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Institut prikladnoj fiziki RAN (RU)**

**(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTIVE MAINTENANCE OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF INITIAL STAGE OF AGE CATARACT (VERSIONS)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns pharmaceutical compositions for preventive maintenance of development and treatment of an initial stage of an age cataract. The pharmaceutical composition (versions) contains the active beginning an admixture of two short-chain peptides and the suitable pharmaceutical carrier. In the first version - admixture of D-pantethine and N-acetylcarnosin at the following concentration of components: D-pantethine-not less than 0.001%, N-acetylcarnosin -

not less than 0.001%, a normal saline solution - to 100%. In the second version - admixture D-pantethine and L-carnosin at the following concentration of components: D-pantethine - not less than 0.001%, L-carnosin - not less than 0.001%, a normal saline solution - to 100%.

EFFECT: high efficiency of the offered pharmaceutical composition is caused by that the components entering into composition; selectively protect different fibers of the lens of an eye.

2 cl, 7 dwg

Изобретение относится к области медицины, ветеринарии и фармакологии, конкретно к композиции для профилактики развития и лечения начальной стадии возрастной катаракты.

5 По данным ВОЗ на долю катаракты приходится 47.8% всей глазной патологии [World Health Organization Fact Sheet No. 282; WHO November 2004; available at [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/index.html)]. Хотя хирургические методы для  
лечения этой патологии хорошо разработаны, неблагоприятные последствия также  
10 имеют место и подробно описаны в статье [Малюгин Б. Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция афакии: достижения, проблемы и перспективы развития, Вестник офтальмологии, №1, с.37-41, 2006.]. В этой связи актуальной задачей остается поиск консервативных методов профилактики развития и лечения катаракты, то есть поиск антикатарактальных препаратов.

15 Хрусталик глаза человека и позвоночных животных на 90% состоит из альфа-, бета- и гамма-кристаллинов. Содержание этих белков в хрусталике примерно одинаково, однако они существенно отличаются по структуре и по молекулярной массе. Альфа-кристаллины являются шаперонами и защищают бета- и  
20 гамма-кристаллины, которые являются наиболее чувствительными к повреждающим воздействиям. Принято считать, что с возрастом защитные свойства альфа-кристаллина ослабевают и с этим связывают развитие старческой катаракты.

Воздействие различных денатурирующих факторов, например ультрафиолетового (УФ) излучения или высоких температур, способно вызывать агрегацию кристаллинов. В результате агрегации образуются крупные светорассеивающие конгломераты,  
25 которые приводят к помутнению хрусталика, то есть к развитию катаракты.

Известны средства, созданные на основе короткоцепочечных пептидов: либо D-пантетина, либо L-карнозина, или его производной N - ацетилкарнозина, на которые были получены патенты как на антикатарактальные препараты.

30 Так известны водные растворы N-ацетилкарнозина, его производных или солей и метод предупреждения и лечения катаракты с их применением (международная заявка WO 2004/028536 A1, МПК<sup>7</sup> А61К 31/4164, опубл. 08.04.2004).

Химическое замедление или обращение развития катаракты ингибиторами  
35 разделения фаз известно из патента США №US 5091421 «Chemical prevention or reversal of cataract by phase separation inhibitors», МПК<sup>7</sup> А61К 31/40, 31/66, опубл. 25.02.1992).

Основным недостатком известных фармацевтических композиций для лечения начальной стадии возрастной катаракты является то, что они не обладают  
40 достаточной эффективностью.

Ближайшим аналогом для предлагаемой фармацевтической композиции являются  
45 глазные капли, содержащие короткоцепочечный пептид L-карнозин, кислоту соляную и воду, задерживающие помутнение хрусталика глаза и применяющиеся для лечения начальной стадии возрастной катаракты (патент RU 2071316 C1, МПК<sup>7</sup> А61К 9/00, 31/415, опубл. 10.01.1997). Данный препарат применяют в виде 1-5% водного раствора карнозина. Препарат содержит:

карнозин - 1,0-5,0 г,

кислота соляная концентрированная - до рН 6,5-7,2,

вода - до 100 мл.

50 Недостатком ближайшего аналога - фармацевтической композиции для профилактики развития и лечения начальной стадии возрастной катаракты является ее недостаточная эффективность. Кроме того, известно, что водный раствор на основе только одного карнозина недостаточно эффективно проникает в хрусталик. Если

вводить такой раствор в виде инстилляций в глаз, то в водянистой влаге на пути от роговицы к хрусталику он будет разрушен ферментом карнозиназой. При этом образуется гистидин, который легко превращается в гистамин-медиатор  
5 аллергических реакций, оказывающий при введении извне такое же действие, как и любой аллерген [Mark A. Babizhayev, Anatoly I. Deyev, Valentina N. Yermakova, Valerii V. Remenshchikov and Johan Bours, "Revival of the Lens Transparency with N-Acetylcarnosine", Current Drug Therapy, v.1, p.91-116, 2006].

10 Задачей предлагаемого изобретения является создание более эффективных, чем известные, препаратов, пригодных для предотвращения или замедления процесса помутнения хрусталика глаза, то есть для профилактики развития и для лечения начальной стадии возрастной катаракты.

15 Потавленная задача решается тем, что предлагаемая фармацевтическая композиция для профилактики развития и лечения начальной стадии возрастной катаракты, также как и ближайший аналог, содержит, по крайней мере, один короткоцепочечный пептид.

Новым в предлагаемой фармацевтической композиции является то, что она  
20 содержит в качестве активного начала смесь двух короткоцепочечных пептидов и подходящий фармацевтический носитель. В первом варианте - смесь D-пантетина и N-ацетилкарнозина при следующей концентрации компонентов:

D-пантетин - не менее 0,001%,

N-ацетилкарнозин - не менее 0,001%,

физиологический раствор - до 100%.

25 Во втором варианте - смесь D-пантетина и L-карнозина при следующей концентрации компонентов:

D-пантетин - не менее 0,001%,

L-карнозин - не менее 0,001%,

30 физиологический раствор - до 100%.

Содержание активного начала в композиции составляет от 0,002% до 10%, а содержание каждого из короткоцепочечных пептидов составляет от 0,001% до 5%. Носитель может быть жидким материалом, действующим как носитель, наполнитель,  
35 или среда для активного компонента. Примером подходящего носителя является физиологический раствор.

Увеличение эффективности антикатарактальных свойств двух предлагаемых вариантов фармацевтической композиции по сравнению с известными препаратами основано на выявленном авторами новом механизме действия активного начала  
40 созданной фармацевтической композиции.

Преимущественной лекарственной формой для данной композиции могут являться капли, а предлагаемый способ их использования - инсталляции в глаз. Другим возможным способом использования вариантов композиции могут являться  
внутрибрюшинные инъекции.

45 Авторами были проведены испытания предлагаемых вариантов композиции в лабораторных условиях *in vitro* и на экспериментальных животных *in vivo* при различных концентрациях активного начала. Наименьшая концентрация определяется границей проявления положительного эффекта, а максимальная концентрация - потенциальной токсичностью препаратов и высокой вязкостью раствора.

50 Ниже приведены компоненты, входящие в составы предлагаемых фармацевтических композиций:

1) в первом варианте смесь короткоцепочечных пептидов:



На фиг.5 представлены зависимости скорости развития катаракты (баллы) в хрусталике у разных групп экспериментальных животных - крыс (контрольная группа; УФ-облучаемая; УФ-облучаемая, которая получала композицию в виде внутрибрюшинных инъекций в концентрации 25 мг/кг) от времени наблюдения (номер оценки).

На фиг.6 представлены зависимости скорости развития катаракты (баллы) в передних кортикальных слоях хрусталика у разных групп экспериментальных животных - крыс (контрольная группа; УФ-облучаемая; УФ-облучаемая, которая получала композицию в виде глазных капель; УФ-облучаемые, которые получали композицию в виде внутрибрюшинных инъекций в концентрации 25 мг/кг или 150 мг/кг) от времени наблюдения (дни).

На фиг.7 представлены зависимости скорости развития катаракты (баллы) в средних ядерных слоях хрусталика у разных групп экспериментальных животных - крыс (контрольная группа; УФ-облучаемая; УФ-облучаемая, которая получала композицию в виде глазных капель; УФ-облучаемые, которые получали композицию в виде внутрибрюшинных инъекций в концентрации 25 мг/кг или 150 мг/кг) от времени наблюдения (дни).

Высокая эффективность предлагаемых фармацевтических композиций (вариантов) для профилактики развития и лечения начальной стадии возрастной катаракты обусловлена тем, что их компоненты, как установлено авторами, избирательно защищают разные белки хрусталика глаза.

Авторами было установлено, что L-карнозин и N-ацетилкарнозин существенно замедляют скорость агрегации бета-кристаллина, в то время как влияние D-пантетина на агрегацию бета-кристаллина практически отсутствует (см. фиг.1). Однако D-пантетин замедляет фотоагрегацию смеси бета- и альфа-кристаллинов и смеси бета-, альфа- и гамма-кристаллинов за счет поддержания шапероноподобных (защитных) свойств альфа-кристаллина (см. фиг.2). На основе этих исследований авторами были подобраны композиции короткоцепочечных пептидов, обладающие шапероноподобной активностью.

Преимущества созданного авторами препарата и результаты его испытаний, показавших положительный эффект в замедлении УФ-индуцированной катаракты у крыс, описаны в работах:

1) Соустов Л.В., Челноков Е.В., Сапогова Н.В., Битюрин Н.М., Немов В.В., Карпова О.Е., Шеремет Н.Л., Полунин Г.С., Аветисов С.Э., Островский М.А. Исследование влияния шапероноподобной (защитной) активности короткоцепочечных пептидов на скорость УФ-индуцированной эксимерным лазером агрегации бета-кристаллина // Вестник офтальмологии, (принята в печать).

2) Аветисов С.Э., Полунин Г.С., Шеремет Н.Л., Макаров И.А., Федоров А.А., Карпова О.Е., Муранов К.О., Тимофеева А.К., Соустов Л.В., Челноков Е.В., Битюрин Н.М., Сапогова Н.В., Немов В.В., Болдырев А.А., Островский М.А. Изучение воздействия смеси ди- и тетра-пептидов на «продолгованной» модели ультрафиолетиндуцированной катаракты у крыс // Вестник офтальмологии, (принята в печать)

Предлагаемые композиции более эффективно замедляют агрегацию смеси кристаллинов, образующих хрусталик глаза, чем L-карнозин, N-ацетилкарнозин или D-пантетин по отдельности (фиг.1,2). На основе каждого из этих веществ ранее были предложены антикатарактальные препараты [см. упомянутые выше патенты аналоги: RU 2071316; US 5091421; WO 2004/028536], однако по сравнению с

L-карнозином или N-ацетилкарнозином эффективность предлагаемых композиций выше в 1,5 раза, а по сравнению с D-пантетином - в 2,5 раза.

Доклинические испытания предлагаемых вариантов композиции на крысах показали отсутствие острой и хронической токсичности, аллергизирующего, раздражающего, мутагенного и тератогенного действия, а также хорошую переносимость высоких доз препаратов. По имеющейся классификации эти композиции относятся к безвредным веществам.

Изобретение осуществляется следующим образом.

О влиянии разработанной фармацевтической композиции на замедление агрегации кристаллинов, образующих хрусталик глаза, свидетельствуют следующие примеры, проведенные как в лабораторных условиях *in vitro*, так и на экспериментальных животных *in vivo*.

Пример 1.

Белки хрусталика глаза быка альфа-, бета- и гамма-кристаллины, а также D-пантетин приобретены в фирме "Sigma", (США). L-карнозин и N-ацетилкарнозин были приобретены в фирме «Namat Chemicals Ltd.», (Япония).

Белки в количестве 0,5 мг/мл растворялись в фосфатном бУФ-ере (0,1 М NaCl, 10 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 3 мМ K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7,2) и пропускались через мембранные фильтры с размерами пор 0,45 мкм и 0,22 мкм (фирма "Sartorius", Германия). Для устранения нерастворимых примесей пробирку с раствором центрифугировали 15 минут при комнатной температуре при ускорении 5000 g. При исследовании смеси кристаллинов бетаL- и альфа-кристаллин использовали в соотношении 1:1.

В качестве источника УФ-излучения был использован эксимерный импульсный XeCl лазер LPX-200 (фирма "Lambda Physik", Германия), длина волны излучения которого  $\lambda=308$  нм.

Использовался режим лазерного облучения, наиболее приближенный к условиям освещения хрусталика естественным солнечным светом. Эксперименты проводились при температуре (22±1)°C, а нагрев раствора в процессе облучения не превышал 2°C. Степень агрегации белка оценивали по величине рассеянной в растворе мощности пробного излучения HeNe лазера ( $\lambda=633$  нм). Высота кварцевой кюветы составляла 10 мм, длина вдоль пучков HeNe и XeCl лазеров - 10 мм и 5 мм, соответственно. Для исследования динамики агрегации белков измерялись зависимости P(D) - мощности P рассеянного в растворе белка пробного излучения с  $\lambda=633$  нм от величины УФ-экспозиции D (т.е. дозы УФ-облучения в Дж/см<sup>2</sup>). Параметром, характеризующим скорость агрегации, является величина экспозиции УФ-облучения (доза), с которой начинается рост светорассеяния пробного излучения в растворе. Этот параметр мы обозначаем как D\*.

Результаты воздействия на восприимчивость к УФ-излучению бета-кристаллина одинаковых концентраций D-пантетина, L-карнозина или N-ацетилкарнозина по отдельности приведены на фиг.1. Из экспериментальных зависимостей видно, что L-карнозин и N-ацетилкарнозин существенно замедляют фотоагрегацию бета-кристаллина, причем степень замедления агрегации этими пептидами одинакова с точностью до ошибки измерения, а добавление D-пантетина практически не приводит к уменьшению D\*, то есть не влияет на скорость агрегации бета-кристаллина.

Пример 2.

На фиг.2 показано изменение скорости фотоагрегации смеси альфа- и бета-кристаллинов при добавлении одинаковых концентраций D-пантетина, либо L-карнозина, или N-ацетилкарнозина, а также только одной из предлагаемых

композиций, а именно смеси D-пантетина с N-ацетилкарнозином, поскольку влияние другой композиции одинаково с точностью до ошибки измерения. Из сравнения экспозиций, при которых начинается рассеяние пробного пучка в растворе смеси альфа- и бета-кристаллинов и при добавлении в раствор пептидов или их композиций, явно виден лучший защитный эффект предлагаемых композиций по сравнению с действием L-карнозина, N-ацетилкарнозина или D-пантетина по отдельности.

Примеры 1 и 2 показывают избирательное воздействие короткоцепочечных пептидов на скорость фотоагрегации кристаллинов. Если L-карнозин или N-ацетилкарнозин непосредственно замедляют агрегацию бета-кристаллина, то D-пантетин замедляет агрегацию смеси бета- и альфа-кристаллинов, то есть поддерживает шаперонную (защитную) активность альфа-кристаллина. На основании этих результатов были созданы предлагаемые композиции: смесь D-пантетина с N-ацетилкарнозином или смесь D-пантетина с L-карнозином, которые в большей степени замедляют фотоагрегацию кристаллинов хрусталика глаза, чем L-карнозин, либо N-ацетилкарнозин, или D-пантетин по отдельности.

### Пример 3.

Проведены исследования антикатарактального влияния предлагаемых композиций в эксперименте *in vivo* на развитие УФ-индуцированной катаракты у крыс. Эксперимент проведен на 33 крысах самцах вида Wistar (66 глаз) в возрасте от 20 до 23 дней с массой тела 39-41 г. Срок наблюдения составил 10 месяцев (43 недели). Все животные были разделены случайным образом на 5 групп.

Первую группу составили 8 животных, которым инициировали формирование УФ-катаракты, но не вводили предлагаемые композиции (препараты).

Вторую (контрольную) группу составили 7 крыс, которые не подвергались воздействию УФ-излучения и не получали препараты.

В 3-й группе (6 животных, 12 глаз) облучаемые животные получали препараты в виде инсталляций в глаз 5% раствора каждого пептида из предлагаемых комбинаций.

В 4-й группе (6 животных, 12 глаз) облучаемые животные получали препараты в виде внутрибрюшинных инъекций в дозе 25 мг/кг каждого пептида из предлагаемых комбинаций.

В 5-й группе (6 животных, 12 глаз) облучаемые животные получали композицию пептидов в виде внутрибрюшинных инъекций в дозе по 150 мг/кг каждого пептида из предлагаемых комбинаций.

Инсталляции и внутрибрюшинные инъекции проводили однократно каждый день в течение всего периода наблюдения (10 месяцев).

Инициирование развития УФ-катаракты проводили при помощи двух ультрафиолетовых кварцевых облучателей ОУФ-К-01 «Солнышко» ( $\lambda=280-400$  нм), расположенных на расстоянии 0,3 м над клеткой с животными. Сеансы облучения продолжительностью 16 минут осуществляли через день. Для длин волн 313 и 366 нм интенсивность излучения облучателей по Паркеру и Хатчарду составила  $23,7 \pm 4,4^1$  и  $21,5 \pm 4,0$  Дж/(сек·м<sup>2</sup>), соответственно. (<sup>1</sup>Данные приведены в виде  $M \pm \sigma$ , где M - среднее значение интенсивности,  $\sigma$  - среднее квадратичное отклонение.)

Субъективную оценку динамики развития катаракты проводили с помощью метода экспертных оценок по цифровым фотографиям хрусталика. Исследование выполняли три независимых эксперта. При анализе фотографий использовали собственную шкалу балльной оценки.

Биомикроскопическое исследование хрусталиков (метод экспертных оценок) позволило выявить динамику формирования помутнения хрусталиков у животных

исследуемых групп в ходе эксперимента. Так, уже после первой оценки, проведенной через месяц после начала облучения, были выявлены статистически достоверные различия между 1-й (облучение) и 2-й (контроль) группой. Достоверность различия сохранялась в течение всего периода наблюдения. К концу эксперимента в облучаемой

5 группе наблюдалось формирование средней степени выраженности однородного облакоподобного помутнения хрусталика, более интенсивного в ядерных слоях (катаракта 5 баллов), в то время как в контрольной группе хрусталик в значительно большей степени сохранял свою прозрачность (катаракта 2-3 балла).

10 В основных группах, получавших предлагаемые композиции на фоне УФ-облучения, динамика нарастания помутнений в хрусталиках была не одинакова (см. фиг.3, 4, 5). Наиболее ранние статистически значимые различия по сравнению с облучаемой (1-й) группой возникли в 4 и 5 группах (облучение и введение соответственно 25 мг/кг и 150 мг/кг препарата внутривнутрибрюшинно) уже на 2-м месяце

15 эксперимента. Однако к концу эксперимента на 313 день более выраженный антикатарактальный эффект предлагаемых композиций был получен в 3 группе (облучение и инсталляции препарата). При последнем наблюдении катаракта в этой группе соответствовала 2-3 баллам. В 4 группе в конце эксперимента катаракта

20 оценена в 3 балла, в 5 группе - в 3-4 балла.

#### Пример 4.

Объективную оценку динамики развития помутнений хрусталика осуществляли посредством микроденситометрии биомикроскопических срезов хрусталика. Биомикроскопию выполняли на щелевой лампе SL-75 (Opton, ФРГ) при угле наклона

25 осветителя 45° и открытии диафрагмы 0,1 мм. Исследования проводили ежемесячно. В ходе исследования осуществляли количественную оценку степени выраженности помутнений в передних кортикальных слоях, в передней, средней и задней трети ядра и задних кортикальных слоях хрусталика.

30 Через 10 месяцев животных выводили из эксперимента передозировкой хлороформного наркоза согласно "Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Visual Research" [7]. Хрусталики фиксировали и изготавливали полутонкие срезы согласно стандартной методике. Светооптическое и морфометрическое исследование антикатарактального влияния препаратов проводили на «Фотомикроскопе III»

35 («Opton», Германия) с помощью аппаратно-программного комплекса автоматической морфоденситометрии компании «ДиаМорф» («ДиаМорф Объектив»).

Данные микроденситометрического анализа позволили получить объективные результаты биомикроскопического исследования (см. фиг.6, 7). У животных 1-й

40 группы (облучение и отсутствие лечения) отмечалось прогрессирующее увеличение показателя оптической плотности (ПОП) слоев хрусталика в течение всего периода наблюдения, причем рост этого показателя был максимально выражен в первые 3 месяца. В сроки 3-10 месяцев от начала эксперимента кривая роста оптической плотности имеет график линейной функции. К концу срока наблюдения максимальные

45 значения ПОП отмечены в ядерных слоях (прирост составил 117±5 ед.). В кортикальных слоях хрусталика прирост показателя был несколько меньше и достигал 97±3 ед.

Во 2-й (контрольной) группе в течение всего периода наблюдения диагностировано

50 незначительное равномерное увеличение ПОП во всех слоях (прирост составил 37±4 ед.), что может являться свидетельством естественного процесса развития возрастных изменений хрусталика у крыс вида Wistar. По сравнению с 1-й группой различия в показателях высоко достоверны при каждом наблюдении ( $p < 0,001$ ).

В группах животных, получавших предлагаемые композиции, динамика изменения показателя оптической плотности была следующей (см. фиг.6, 7):

5 Группа 3 (облучение и инсталляции препарата) - график прироста ПОП в кортикальных слоях и ядре хрусталика практически полностью повторяет кривую 2-й группы (контроль). Группа 4 (облучение и введение 25 мг/кг препарата  
внутрибрюшинно) - величины показателя оптической плотности в динамике  
превышают соответствующие значения в контрольной группе. При всех наблюдениях  
значение ПОП с высокой степенью достоверности ниже, чем в группе 1 (облучение и  
10 отсутствие лечения) и выше, чем в контроле ( $p < 0,001$ ).

Группа 5 (облучение и введение 150 мг/кг препарата внутрибрюшинно) - характеристика кривой изменения ПОП соответствует 4-й группе. Хотя величина ПОП превышает значение этого показателя у животных 4-й группы, однако  
15 межгрупповые различия во всех точках статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, эксперименты с использованием разработанной фармацевтической композиции, проведенные как в лабораторных условиях, так и на экспериментальных  
животных, показали более эффективное замедление агрегации кристаллинов  
хрусталика глаза, чем с использованием известных препаратов-аналогов.

20

#### Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для профилактики развития и лечения начальной  
стадии возрастной катаракты, содержащая, по крайней мере, один  
короткоцепочечный пептид, отличающаяся тем, что в качестве активного начала  
25 содержит смесь двух короткоцепочечных пептидов D-пантетина и N-ацетилкарнозина  
при следующей концентрации компонентов:

D-пантетин	не менее 0,001%
N-ацетилкарнозин	не менее 0,001%
физиологический раствор	до 100%

30

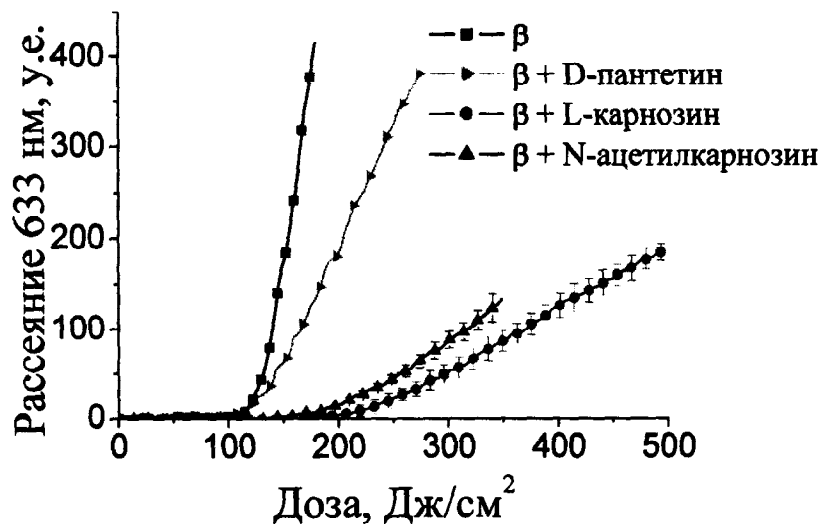
2. Фармацевтическая композиция для профилактики развития и лечения начальной  
стадии возрастной катаракты, содержащая, по крайней мере, один  
короткоцепочечный пептид, отличающаяся тем, что в качестве активного начала  
35 содержит смесь двух короткоцепочечных пептидов D-пантетина и L-карнозина при  
следующей концентрации компонентов:

D-пантетин	не менее 0,001%
L-карнозин	не менее 0,001%
физиологический раствор	до 100%

40

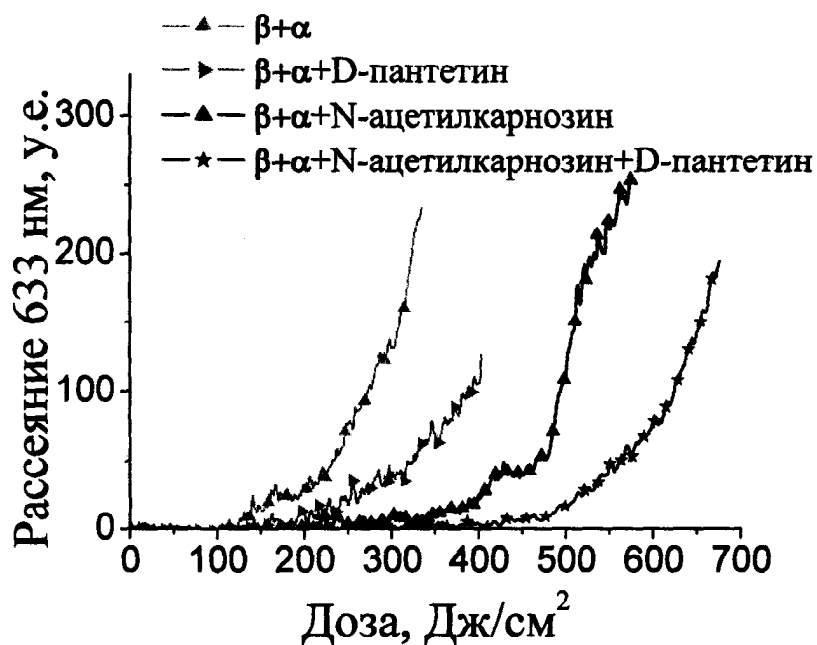
45

50



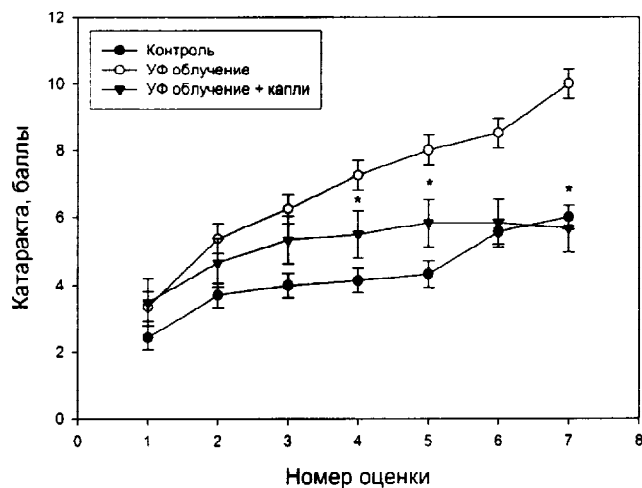
Влияние короткоцепочечных пептидов на агрегацию раствора  $\beta$ L-кристаллина.

Фиг. 1



Влияние короткоцепочечных пептидов и предлагаемой комбинации на агрегацию раствора  $\alpha$ - и  $\beta$ L-кристаллинов.

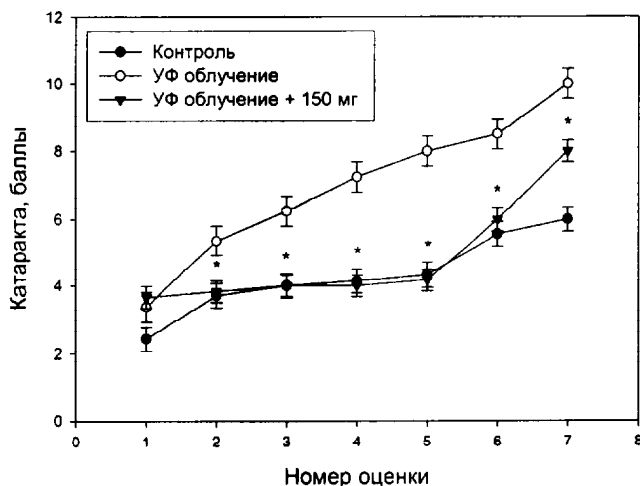
Фиг. 2



\* - различие между группой УФ облученных животных и УФ облученных и получавших 150 мг препарата достоверно с уровнем значимости  $< 0.001$

Степень выраженности помутнения хрусталика у животных облученной и контрольной групп, а также группы, облученной и получающей композицию в виде капель (метод экспертных оценок).

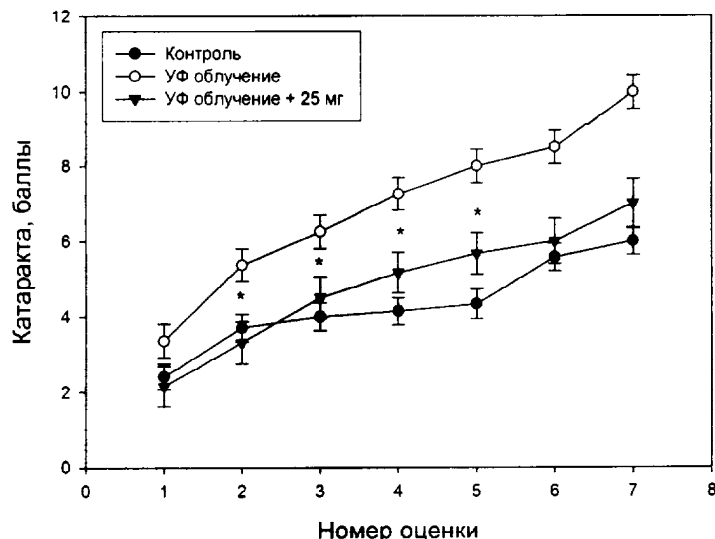
Фиг. 3



\* - различие между группой УФ облученных животных и УФ облученных и получавших 150 мг препарата достоверно с уровнем значимости  $< 0.001$

Степень выраженности помутнения хрусталика у животных облученной и контрольной групп, а также группы, облученной и получающей композицию в виде внутривенных инъекций по 150 мг/кг, в динамике (метод экспертных оценок).

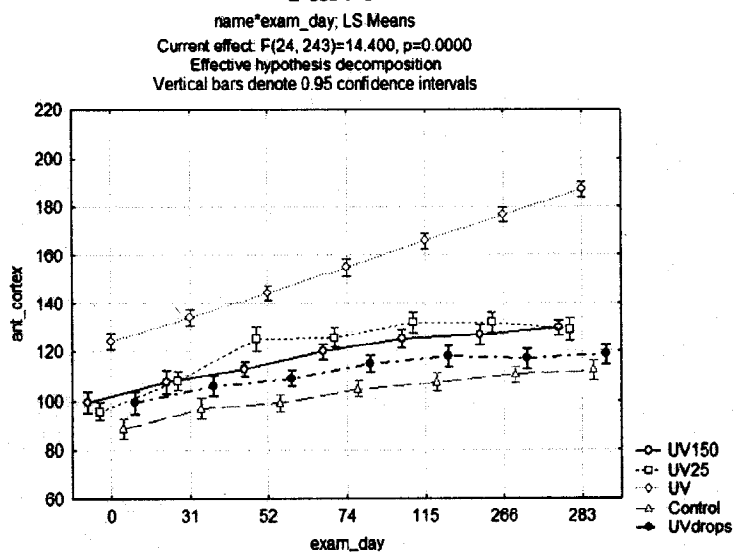
Фиг. 4



\* - различие между группой УФ облученных животных и УФ облученных и получавших 150 мг препарата достоверно с уровнем значимости < 0.003

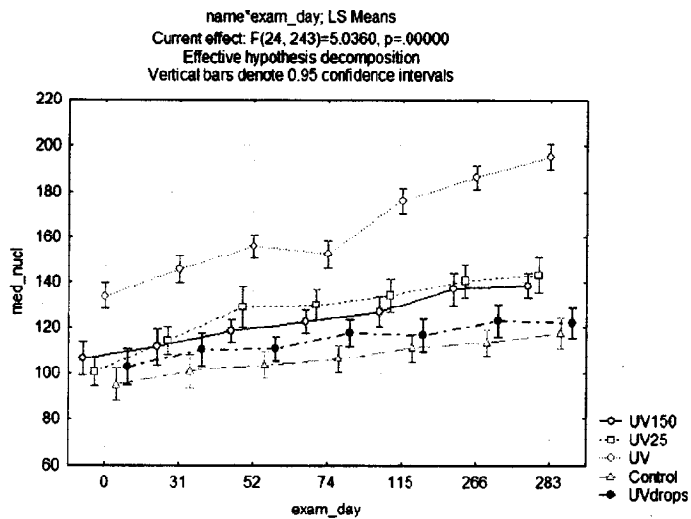
Степень выраженности помутнения хрусталика у животных облученной и контрольной групп, а также группы, облученной и получающей композицию в виде внутрибрюшинных инъекций по 25 мг/кг, в динамике (метод экспертных оценок).

Фиг. 5



Степень выраженности помутнения хрусталика у животных опытных групп и контрольной группы в динамике в передних кортикальных слоях хрусталика в оптических единицах (метод микроденситометрии).

Фиг. 6



Степень выраженности помутнения хрусталика у животных опытных групп и контрольной группы в динамике в средних ядерных слоях хрусталика в оптических единицах (метод микроденситометрии).

Фиг. 7