



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.02

(21) Номер заявки
202092472

(22) Дата подачи заявки
2019.04.17

(51) Int. Cl. **A61K 31/728** (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

(31) **62/659,215**

(32) **2018.04.18**

(33) **US**

(43) **2021.03.25**

(86) **PCT/EP2019/059965**

(87) **WO 2019/202017 2019.10.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЙ.КОМ МЕДИКАЛ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Муллер-Лирхайм Вольфганг Георг
Конрад (DE), Ван Сетген Йюсберт-
Бото (SE)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) DE-A1-102005055275
DOROTHEA GROSS ET AL. "Comparison of 0.2% and 0.18% hyaluronate eye drops in patients with moderate to severe dry eye with keratitis or keratoconjunctivitis", CLINICAL OPHTHALMOLOGY, vol. Volume 11, 1 April 2017 (2017-04-01), pages 631-638, XP055603466, DOI: 10.2147/OPTH.S131384, the whole document
WO-A1-03049747
WO-A1-9409795

PATMOELLER M. ET AL. "Verträglichkeit von Hyaluronsäure zur Oberflächenpflege nach perforierender Keratoplastik = [Safety of Hyaluronic Acid in Postoperative Treatment after Penetrating Keratoplasty]", KLINISCHE MONATSBLAETTER FUER AUGENHEILKUNDE, FERDINAND ENKE VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 235, no. 1, 1 January 2018 (2018-01-01), pages 64-72, XP009514283, ISSN: 0023-2165, DOI:10.1055/S-0042-116158, the whole document

CHIEH-LIN WU ET AL. "Hyaluronic acid-dependent protection against alkali-burned human corneal cells: Proteomics and 2DE", ELECTROPHORESIS, vol. 34, no. 3, 6 January 2013 (2013-01-06), pages 388-396, XP055602629, ISSN: 0173-0835, DOI:10.1002/elps.201200342, the whole document, page 4, lines 25-39; figure1, page 5, line 38 - page 9, line 39, page 12, line 8 - page 14, line 16

CAMILLIERI G. ET AL. "HYALURONAN-INDUCED STIMULATION OF CORNEAL WOUND HEALING IS A PURE PHARMACOLOGICAL EFFECT", JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUT, MARY ANN LIEBERT, INC., NEW YORK, NY, US, vol. 20, no. 6, 1 January 2004

(2004-01-01), pages 548-553, XP008063687, ISSN: 1080-7683, DOI:10.1089/JOP.2004.20.548, the whole document, figures 2, 3

NAKAMURA M. ET AL. "Concentration and molecular weight dependency of rabbit corneal epithelial wound healing on hyaluronan", CURRENT EYE RESEARCH, INFORMA HEALTHCARE USA, US, vol. 11, no. 10, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 981-986, XP008097255, ISSN: 0271-3683, DOI:10.3109/02713689209033496, the whole document, figures 4, 5

WO-A1-03053453

KRZOSKA ET AL. "Effectiveness of Comfort Shield MDS results of a Clinical Investigation at Beuth Hochschule fur Technik, berlin", INTERNET CITATION, 1 July 2016 (2016-07-01), XP002777748, Retrieved from the Internet:URL:https://www.icorn-medical.de/upload/15563389-Krzoska-Wirksamkeit-von-Comfort-Shield-Beuth-Studie-GALIFA-AUGENBLICK-2016-EN.pdf, [retrieved on 1900-01-01], the whole document, page 3, paragraph 1

WO-A1-2018069763

CHARLES J. WHITE ET AL. "Bringing comfort to the masses: A novel evaluation of comfort agent solution properties", CONTACT LENS AND ANTERIOR EYE, vol. 37, no. 2, 1 April 2014 (2014-04-01), pages 81-91, XP55602156, GB ISSN: 1367-0484, DOI:10.1016/j.clae.2013.07.004, the whole document, figure 3

H. BURKHARD DICK ET AL. "Osmolality of various viscoelastic substances: comparative study", JOURNAL CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY., vol. 26, no. 8, 1 August 2000 (2000-08-01), pages 1242-1246, XP055603676, US ISSN: 0886-3350, DOI:10.1016/50886-3350(99)00410-1, the whole document, table 1

M. LÖW ET AL. "Vergleich von Healon®, Healon®GV und Healon®5 bei der Vitrektomie", OPHTHALMOLOGE, vol. 100, no. 7, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 539-544, XP055602190, DE ISSN: 0941-293X, DOI:10.1007/S00347-002-0769-8, the whole document, table 2

SALZILLO ROSANNA ET AL. "Optimization of hyaluronan-based eye drop formulations", CARBOHYDRATE POLYMERS, APPLIED SCIENCE PUBLISHERS, LTD. BARKING, GB, vol. 153, 29 July 2016 (2016-07-29), pages 275-283, XP029703726, ISSN: 0144-8617, DOI:10.1016/J.CARBPOL.2016.07.106, the whole document, table 1

DANIELA CALCIU-RUSU ET AL. "Rheology of Sodium Hyaluronate Saline Solutions for Ophthalmic Use", BIOMACROMOLECULES, vol. 8, no. 4, 1 April 2007

- (57) Изобретение касается способа ослабления, предупреждения или отсрочивания начала тяжелого заболевания глазной поверхности, или предупреждения или задержки развития заболевания глазной поверхности легкой или умеренной степени до тяжелого заболевания глазной поверхности посредством местного введения жидкости, содержащей высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, на глазную поверхность глаза человеческого субъекта или животного субъекта, не являющегося человеком, где данная гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость больше $2,5 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию меньше $0,2\% \text{ мас./об.}$

046057 B1

046057 B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США с серийным № 62/659215, поданной 18 апреля 2018 г., которая тем самым включается в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте, включая любые фигуры, таблицы, последовательности нуклеиновых кислот, аминокислотные последовательности или графические материалы.

Область изобретения

Настоящее изобретение касается жидкости для уменьшения или отсрочивания начала тяжелого заболевания глазной поверхности и/или, после начала, его смягчения и долговременного облегчения.

Предшествующий уровень техники

Согласно Международной статистической классификации заболеваний и родственных проблем со здоровьем, 10-я редакция, объем заболевания глазной поверхности (OSD) охватывает целый ряд заболеваний. Некоторые из них имеют связи или даже причинные связи с недостаточностью слезного аппарата. Однако, как доказывается каталогом ICD, OSD, ассоциированные с сухим кератитом, представляют собой в целом только небольшую часть всех известных тяжелых заболеваний глазных поверхностей. Тем не менее, диагностическая оценка по отношению к тяжести повреждения глазной поверхности в области сухого кератита очень хорошо установлена; следовательно, некоторые из этих диагнозов можно использовать как помощь для идентификации уровней тяжести других OSD. В частности, очень полезной является способность различать тяжелый сухой кератит и более умеренные степени интенсивности (Baudouin C. et al., "Revisiting the Vicious Circle of Dry Eye Disease: a Focus on the Pathophysiology of Meibomian Gland Dysfunction", Br J Ophthalmol, 2016, 100(3):300-306), и картину изменения поверхности (van Setten G, "Sandbank Epitheliopathy of the Conjunctiva (SEC): A New Indicator in Dry Eye Diagnostics Useful For Optimized Ocular Surgery, J Eye Cataract Surg, 2017, 3:1-4; и van Setten G, "The Anatomical Dry Eye - A Different Form of Ocular Surface Disease Deserves Focus", Open Journal of Ophthalmology, 2017, 7, 184-190).

Целью лечения OSD является обращение любой патологии для восстановления нормальной ситуации или настолько близкой к нормальной ситуации, насколько это возможно. В оптимальном случае успеха это было бы полное возвращение к норме от заболевания и восстановление состояния точно и настолько полно, каким оно было до начала заболевания, также именуемое *restitutio ad integrum* (восстановление до исходного состояния). Заболевание отличается потерей каких-либо физиологических характеристик глазной поверхности, таких как прозрачность, форма и очертание, эластичность, устойчивость к сотрясению и т.д., и специфическими анатомическими требованиями для достижения и поддержания данных характеристик, такими как иннервация, целостность эпителия, состав внеклеточного матрикса (ECM), гидратация и дегидратация ткани, структура ткани, поверхности ткани и т.д.

Тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой стадию заболевания, на которой функция глазной поверхности или ее существенных частей, как, например, прозрачность и целостность ткани, стала нарушенной. Временный или постоянный характер данного заболевания диктует, в какой степени механизмы, ассоциированные с патологией, являются обратимыми, если они вообще обратимы. Преобладание заболевания на стадии большей тяжести или ассоциированной с ним патологией диктует, есть ли возможность полного обращения или нет. В случаях тяжелого заболевания глазной поверхности, такого как образование рубцов на роговице после травмы, само измененное состояние ткани может не допускать *restitutio ad integrum*, так как состояние ткани постоянно и безвозвратно изменено. Если тяжесть заболевания глазной поверхности характеризуется просто функциональным изменением, таким как потеря прозрачности и гидратации поверхности, и/или восстанавливаемое повреждение поверхности, тогда все еще может быть возможным полное восстановление, т.е. полное восстановление и излечение. Таким образом, степень функционального ухудшения коррелирует с тяжестью заболевания или изменением состояния. Например, острая или хроническая потеря прозрачности роговицы из-за тяжелого отека роговицы, вызванная внутриглазным давлением или простым воздействием гипотонических условий, представляет собой состояние тяжелого заболевания глазной поверхности.

Данное изобретение, в частности, направлено на способы и композиции для применения в лечении тяжелого заболевания глазной поверхности, такого как тяжелый сухой кератит. Как понятно специалистам в данной области, тяжелый сухой кератит отличается от легкого-умеренного сухого кератита по этиологии, симптомам и рекомендованным лечением. Международное сообщество слезной пленки и глазной поверхности (TFOS) образовало группу экспертов по дисциплине Dry Eye Workshop (DEWS), которая сформировала подкомитеты для рассмотрения конкретных аспектов сухого кератита. Одним из них является "Подкомитет управления и терапии сухого кератита". Результаты обсуждений разных подкомитетов были представлены на рассмотрение для публикации в виде двух серий согласительных документов, которые представляли существующий уровень техники во время их публикации в 2007 и 2017 гг. Данные согласительные документы включали: А) "Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007)", The Ocular Surface, April 2007, 5(2): 65-204 (на нее дается ссылка в данном документе как "Доклад DEWS I (2007)"; и В) "TFOS DEWS II Management and Therapy Report", The Ocular Surface, 2017, 15:575-628 (на нее дается ссылка в данном документе как "Доклад DEWS II (2017)").

В докладе DEWS I (2007) (на странице 118) кратко излагаются системы градации окрашивания

глазной поверхности, используемые в настоящее время. В докладе DEWS I (2007) затем определены в табл. 2 (страница 173) четыре уровня тяжести сухого кератита, причем уровни 1 и 2 соответствуют сухому кератиту от легкого до умеренного, и уровни 3 и 4 представляют тяжелый сухой кератит. В табл. 4 на странице 174 показан поэтапный или поэтапный подход лечения, в котором рекомендованные лечения классифицируются на основе уровня тяжести заболевания. Как показано в табл. 4, имеется развитие лечения, соответствующее тяжести заболевания; таким образом, "интенсивность" выбранного вмешательства обычно соразмерна тяжести сухого кератита. Например, искусственные заменители слез (которые включают глазные капли на основе гиалуроновой кислоты) считаются подходящими в лечении заболевания степени 1, противовоспалительные средства вводятся для заболевания степени 2, тогда как заболевание степени 3 вероятно потребует глазных капель на основе аутологической сыворотки или другого лечения, соответствующего тяжелому сухому кератиту.

Доклад DEWS II (2017) отражает согласие экспертов о том, что "искусственные слезы" заменяют или дополняют природную слезную пленку, но не нацелены на лежащую в основе патофизиологию (см. страницу 576, правый столбец, раздел 2.1). В данном консенсусном докладе утверждается то, что, по видимому, нет какого-либо существенного различия в эффективности искусственных заменителей слез (см. страницу 577, левый столбец, раздел 2.1.1.1.1). Кроме того, мнение экспертов заключалось в том, что глазные капли с высокой вязкостью могут увеличивать время удерживания на глазной поверхности, но также могут вызывать временное нарушение зрения и приводить к нежелательным остаткам на веках и ресницах, приводя к пониженной толерантности и соблюдению схемы и режима лечения. Глазные капли с очень высокой вязкостью типично рекомендуют для применения в течение ночи, причем капли с низкой вязкостью используют в дневное время. В сообщении DEWS II (2017) описаны преимущества аутологической сыворотки над искусственными слезами для лечения тяжелого сухого кератита (см. стр. 580, раздел 2.1.2.1).

Глазные капли на основе аутологической сыворотки производят для самых тяжелых стадий сухого кератита у пациентов, когда другие глазные капли не принесли успеха, или их применение необходимо было прервать. Полезные эффекты веществ, включенных в капли на основе сыворотки, делали их ценной альтернативой для данных пациентов. Однако, согласно современному уровню техники, как только была введена такая терапия, фактически невозможно вернуться к другим смазывающим глазным каплям. Кроме того, есть недостатки применения глазных капель на основе аутологической сыворотки для лечения тяжелого сухого кератита, такие как строгие нормативные требования, цена и логистическая нагрузка получения крови пациента, и применение способа консервации и системы хранения, которые предотвращают или минимизируют деградацию важных биологических молекул, таких как факторы роста и цитокины, во время хранения и помогают избежать загрязнения, которое приводило бы к риску инфекции.

Следовательно, существует потребность в альтернативных способах лечения тяжелого сухого кератита, которые дают требующуюся эффективность, но не имеют недостатков способов, доступных в данной области.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложена жидкая композиция для лечения или предупреждения тяжелого заболевания глазной поверхности (тяжелое OSD). Посредством местного введения жидкой композиции, содержащей очень высокомолекулярную форму гиалуроновой кислоты (также именуемой гиалуронан или HA), на глазную поверхность данное изобретение может ослаблять тяжелое заболевание глазной поверхности, предупреждать тяжелое заболевание глазной поверхности, отсрочивать начало тяжелого заболевания глазной поверхности или предупреждать или задерживать дальнейшее повреждение глазной поверхности посредством тяжелого заболевания глазной поверхности.

Таким образом, в одном предпочтительном аспекте настоящего изобретения предложена жидкость для применения в лечении тяжелого заболевания глазной поверхности, где данная жидкость содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, имеющую характеристическую вязкость больше $2,5 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию меньше $0,2\% \text{ мас./об.}$, где тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой тяжелый сухой кератит, и где данная жидкость предназначена для местного введения на глазную поверхность глаза человеческого субъекта или животного субъекта, не являющегося человеком. Особенно предпочтительным является то, что гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу по меньшей мере 3 миллиона Дальтон, как, например, молекулярную массу в интервале от 3 миллионов до 4 миллионов Дальтон. Кроме того, предпочтительным является то, что данная жидкость содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, имеющую концентрацию от $0,1$ до $0,19\% \text{ мас./об.}$ Кроме того, в предпочтительном воплощении данная жидкость может иметь: а) pH $6,8-7,6$; б) осмолярность $240-330 \text{ мосмоль/кг}$; в) концентрацию NaCl $7,6-10,5 \text{ г/л}$; и/или д) концентрацию фосфата $1,0-1,4 \text{ ммоль/л}$. Кроме того, предпочтительно, что данная жидкость представляет собой прозрачный и бесцветный раствор, не содержащий видимых примесей, и что данная жидкость является стерильной. Примером жидкости для применения согласно данному изобретению являются не содержащие консервантов глазные капли с гиалуронатом натрия Comfort Shield®.

Подробное описание изобретения

Гиалуроновая кислота (НА) представляет собой углевод - мукополисахарид, в частности, который может находиться в живых организмах. Биологические функции эндогенной НА включают поддержание эластичности жидких соединительных тканей, таких как синовиальная жидкость суставов и витреальная жидкость глаза (Necas J et al., "Hyaluronic acid (hyaluronan): a review", *Veterinari Medicina*, 2008, 53(8):397-411; Stern R et al., "Hyaluronan fragments: An information-rich system", *European Journal of Cell Biology*, 2006, 85:699-715). Несмотря на то, что конкретные механизмы, участвующие в разнообразной сигнализации НА все еще являются плохо понятными, известно то, что НА может модулировать разноплановые биологические эффекты, которые могут варьировать, в зависимости от размера НА (Cyphert JM et al., "Size Matters: Molecular Weight Specificity of Hyaluronan Effects in Cell Biology," *International Journal of Cell Biology*, 2015, Epub 2015 Sep 10, 563818).

Гиалуронат натрия и другие вязкоэластичные агенты использовали во внутриглазной хирургии с 1970 гг. и для лечения сухого кератита с 1980-х гг. (Higashide T and K Sugiyama, "Use of viscoelastic substance in ophthalmic surgery-focus on sodium hyaluronate," *Clinical Ophthalmology*, 2008, 2(1):21-30; Polack FM and MT McNiece, "The treatment of dry eyes with Na hyaluronate (Healon) - preliminary report, 1982, 1(2): 133-136); однако, до сих пор уделяли мало внимания биологической функции гиалуроновой кислоты в эпителиях (Müller-Lierheim WGK, "Tränenersatzlösungen, Neues über Hyaluronsaure," *Aktuelle Kontaktologie*, April 2015, 17-19).

Один аспект данного изобретения включает способ уменьшения, предупреждения или отсрочивания начала тяжелого заболевания глазной поверхности, или предупреждения или задержки перехода OSD от слабой или умеренной интенсивности до высокой интенсивности, причем данный способ включает местное введение жидкости, содержащей высокомолекулярную гиалуроновую кислоту (НА), на глазную поверхность глаза человеческого субъекта или субъекта, не являющегося человеком. Данная гиалуроновая кислота является высокомолекулярной, имеющей характеристическую вязкость больше чем $2,5 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию меньше 0,2% мас./об. Характеристическая вязкость может быть определена способом Европейской Фармакопеи 9.0, "Гиалуронат натрия", страница 3584 (который включается в данный документ посредством ссылки во всей его полноте). Вкратце, характеристическая вязкость $[\eta]$ рассчитывается посредством линейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов с использованием уравнения Мартина: $\text{Log}_{10}(n_r - 1/c) = \text{log}_{10}[\eta] + k[\eta]c$. В некоторых воплощениях гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость больше чем $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$.

В некоторых воплощениях гиалуроновая кислота имеет концентрацию от 0,1 до 0,19% мас./об.

В некоторых воплощениях данная жидкость имеет: а) рН 6,8-7,6; б) осмолярность 240-330 мос-моль/кг; с) концентрацию NaCl 7,6-10,5 г/л и/или д) концентрацию фосфата 1,0-1,4 ммоль/л.

В некоторых воплощениях данная жидкость представляет собой прозрачный и бесцветный раствор, не содержащий видимых примесей. Рассматривается то, что данная жидкость является стерильной.

В некоторых воплощениях жидкость по изобретению представляет собой не содержащие консервантов глазные капли гиалуроната натрия Comfort Shield®.

В предпочтительном воплощении тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой тяжелый сухой кератит.

Другой аспект данного изобретения включает способ уменьшения легкости перехода, задержки или предотвращения перехода от временного до постоянного тяжелого заболевания глазной поверхности, включающий местное введение жидкости, содержащей высокомолекулярную гиалуроновую кислоту (НА), на глазную поверхность глаза человеческого субъекта или животного субъекта, не являющегося человеком.

В некоторых воплощениях данная НА имеет молекулярную массу по меньшей мере 3 миллиона Дальтон при расчете по уравнению Марка-Хувинка. В некоторых воплощениях данная НА имеет молекулярную массу в интервале от 3 миллионов до 4 миллионов Дальтон при расчете по уравнению Марка-Хувинка.

В некоторых воплощениях высокомолекулярная НА представляет собой гиалуронан. В некоторых воплощениях высокомолекулярная НА является поперечно сшитой, как, например, гилан А и гилан В. В некоторых воплощениях высокомолекулярная НА не является поперечно сшитой. В некоторых воплощениях высокомолекулярная НА является линейной. В некоторых воплощениях высокомолекулярная НА является нелинейной. В некоторых воплощениях высокомолекулярная НА является производным гиалуронана, таким как сложноэфирное производное, амидное производное или сульфатированное производное, или комбинация двух или более чем двух из вышеупомянутых.

В некоторых воплощениях глазная поверхность, на которую вводится данная жидкость, находится в гомеостазе во время введения жидкости. В других воплощениях глазная поверхность глаза субъекта не находится в гомеостазе.

Введенная жидкость может увеличивать или улучшать зрительную работоспособность глаза, в который она вводится, независимо от того, находится ли глазная поверхность или нет в гомеостазе во время введения данной жидкости в глаз. Введенная жидкость помогает стабилизировать жидкую пленку

глаза (например, слезную пленку на глазной поверхности), оптимизировать зрение и зрительную работоспособность, особенно в экстремальных условиях.

Увеличение или улучшение зрительной работоспособности можно определять как увеличение или улучшение в скорости и/или точности переработки зрительной информации. Например, зрительная работоспособность может быть описана тем, как быстро и точно индивид может перерабатывать зрительные стимулы, которые определяются в показателях таких критериев, как адаптация к освещенности, контраст цели и размер цели. Способы оценки зрительной работоспособности и изменений зрительной работоспособности известны в данной области (см., например, Toda I et al., "Visual performance after reduced blinking in eyes with soft contact lenses or after LASIK," *J Refract. Surg.*, 2009, Jan., 25(1):69-73; и Rea MS and MJ Quелlette, "Relative visual performance: A basis for application," *Lighting Res. Technol.*, 1991, 23(3): 135-144, которые включаются в данный документ посредством ссылки во всей их полноте).

Данная жидкость может вводиться на глазную поверхность одного или обоих глаз субъекта посредством любого способа местного введения. Например, данная жидкость может вводиться в виде одной или более чем одной капли из устройства для дозирования глазных капель, такого как глазная пипетка. Данная жидкость может вводиться самостоятельно или вводиться третьей стороной. Введенная дозировка, в виде одной или многих доз, на глазную поверхность будет варьировать, в зависимости от целого ряда факторов, включающих состояние и характеристики пациента, степень симптомов, сопутствующее лечение, частоту лечения и желательный эффект. Например, может вводиться одна или более чем одна капля (например, каждая примерно 30 микролитров). В то время как введение 1-3 капель от одного до трех раз в сутки будет достаточным для заболевания глазной поверхности от легкого до умеренного, более частое местное введение может потребоваться для тяжелого заболевания глазной поверхности, особенно во время исходной фазы лечения, например, 1-3 капли четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более чем десять раз в сутки.

Преимущественно в некоторых воплощениях частота введения и/или количества на дозу могут уменьшаться со временем по мере того, как сохраняется или восстанавливается гомеостаз глазной поверхности, и стабилизируется роговица. Например, в некоторых случаях, через четыре недели, введенное количество может уменьшаться и/или частота введений каждые сутки может уменьшаться, или частота введений может уменьшаться до одного раза в полсутки.

Данная жидкость может вводиться профилактически перед тем, как существует тяжелое заболевание глазной поверхности, для уменьшения тяжести тяжелого заболевания глазной поверхности, предупреждения тяжелого заболевания глазной поверхности и/или отсрочки его начала; или данная жидкость может вводиться терапевтически после того, как возникает тяжелое заболевание глазной поверхности, для уменьшения тяжести данного тяжелого заболевания глазной поверхности. Возможно, данная жидкость вводится профилактически перед тем, как случается событие или стимул, который вызывает данное тяжелое заболевание глазной поверхности, как, например, глазная травма (например, нехирургическая травма), глазная хирургия (например, хирургия глаукомы, хирургия косоглазия и т.д.) или инфекция глаза. В некоторых воплощениях начало тяжелого заболевания глазной поверхности задерживается на неопределенный срок (т.е. предупреждается). В некоторых воплощениях один или более чем один симптом тяжелого заболевания глазной поверхности облегчается или устраняется. В некоторых воплощениях все симптомы данного тяжелого заболевания глазной поверхности облегчаются или устраняются.

Данная жидкость также может вводиться профилактически субъектам, которые являются особенно чувствительными или склонными к инфекции для того, чтобы предупреждать или отсрочивать начало тяжелого заболевания глазной поверхности. Например, данный субъект может иметь ослабленный иммунитет. Иммунодепрессивное состояние субъекта может иметь одну или более чем одну причину, такую как медицинское лечение (например, лучевая терапия, химиотерапия или другое иммунодепрессивное лечение), воздействие среды (например, воздействие радиации) или генетический дефект независимо от того, выражается ли данный дефект как фенотип или нет (т.е. только как генотип). Субъекты, для которых известно, что они имеют ослабленный иммунитет или имеют генетический дефект, ассоциированный с ослабленным иммунитетом, даже если он не выражается в виде фенотипа, выигрывали бы от профилактического применения данного изобретения, особенно при предположении того, что субъект находится в опасных условиях для глазных поверхностей.

В случаях, при которых тяжелое заболевание глазной поверхности существует во время введения жидкости, и данная жидкость вводится терапевтически, возможно данный способ дополнительно включает стадию идентификации субъекта как имеющего данное тяжелое заболевание глазной поверхности перед введением жидкости.

В некоторых воплощениях данное тяжелое заболевание глазной поверхности может иметь одну или более чем одну из следующих характеристик: инвазия лейкоцитов на глазной поверхности и слезах, повышающая регуляция CD44 на глазной поверхности и активация иммунного каскада, который включает один или более чем один из следующих: IL-1 (интерлейкин-1), IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, CXCL8, IL-10, IL-12, IL-16, IL-33, MCP1, CCL2, MIP1d (также известный как CCL15), ENA-78, CXCL5, sILR1, sIL-6R, sgp sEGFR, sTNFR, I-17A, IL-21, IL-22, CXCL9, MIG, CXCL11, I-TAC, CXCL10, IP-10, MIP-1 β , CCL4, RANTES и CCL5.

Данное тяжелое заболевание глазной поверхности может быть вызвано разными стимулами - внешними, внутренними или теми, и другими. В некоторых воплощениях данное тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внешним стимулом, приводящим к нарушению гладкости и/или целостности глазной поверхности (например, медицинская терапия, глазная хирургия, нехирургическая травма, ношение контактных линз, микробная инфекция, аллерген, гаптен, токсичный агент или раздражающее вещество).

Данное тяжелое заболевание глазной поверхности могут вызывать разные медицинские терапии, такие как низкомолекулярные фармацевтические средства и биологические средства. Например, данное тяжелое заболевание глазной поверхности может быть вызвано "бета-блокатором", который относится к средствам, которые ингибируют или блокируют активность одного или более чем одного бета-адренергического рецептора. Бета-блокаторы могут быть использованы для лечения, среди прочих показаний, гипертензии, стабильной и нестабильной стенокардии, аритмий, мигрени, кровотечения из расширенных вен пищевода, сердечной недостаточности и заболевания коронарных артерий. Некоторые бета-блокаторы оказывают антагонистический эффект на один конкретный подтип бета-адренергических рецепторов (например, бета-1 селективный бета-блокатор, который оказывают селективный антагонистический эффект на бета-1 адренергический рецептор), тогда как другие бета-блокаторы являются неселективными. Некоторые бета-блокаторы могут ингибировать эффект лигандов, таких как норадреналин или норэпинефрин, на одном или более чем одном бета-адренергическом рецепторе. Соответственно, термин "бета-блокатор" относится ко всем типам антагонистов или ингибиторов бета-адренергических рецепторов, независимо от того, оказывает ли бета-блокатор антагонистический эффект на один, два или более чем два бета-адренергических рецепторов, и независимо от того, оказывают ли они влияние на другие процессы. Примеры бета-блокаторов включают ацебутолол, альпренолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, бопиндоллол, буциндолол, бутаксамин, картеолол, карведилол, целипролол, эсмолол, лабеталол, левобунолол, медроксолол, метипранолол, метопролол, надолол, небиволол, надолол, окспренолол, пенбутолол, пиндоллол, пропафенон, пропранолол, соталол, тимолол и кору Eucommia, но не ограничиваются ими.

В некоторых воплощениях данное тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой аллергию глаза. В некоторых воплощениях данное тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой неинфекционный кератоконъюнктивит, вызванный наружным повреждением, аллергический кератоконъюнктивит (такой как сезонный аллергический кератоконъюнктивит) или инфекционный кератоконъюнктивит, такой как вирусный кератоконъюнктивит, бактериальный кератоконъюнктивит, грибковый кератоконъюнктивит и паразитарный кератоконъюнктивит. В некоторых воплощениях данное тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внутренним стимулом (например, гормональное нарушение (такое как менопауза и андропауза), ревматическим заболеванием, эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) или аутоиммунным заболеванием).

Данное тяжелое заболевание глазной поверхности может быть вызвано раной глаза. В некоторых воплощениях данная рана вызвана физической травмой, химической травмой или излучением (повреждение излучением). В некоторых воплощениях рана вызвана глазной хирургией. Примеры глазных хирургических вмешательств включают пересадку природной или искусственной роговицы, имплантацию роговицы (например, внутрироговичных колец (ICR) и кератопротеза), хирургию глаукомы, хирургию катаракты (например, фактоэмульсификация, внекапсулярная хирургия катаракты или внутрикапсулярная хирургия), рефракционную хирургию (например, радиальная кератотомия или рефракционный роговичный разрез), хирургию сетчатки, хирургию косоглазия (страбизма), хирургию, связанную с лазерной коррекцией зрения (например, кератомилез *in situ* с помощью лазера (LASIK) или фоторефрактивная кератэктомия (PRK)), и сшивающую хирургию, но не ограничиваются ими. Введение жидкости по изобретению до, во время и/или после глазной хирургии, такой как хирургия глаукомы, может улучшать клинический результат, например, посредством ускорения восстановления, включая восстановление зрительной эффективности после хирургического вмешательства, уменьшения образования рубцов и уменьшения зуда, раздражения, боли и другого дискомфорта.

Данная жидкость может вводиться для уменьшения или предупреждения, или задержки начала глазного дискомфорта, такого как зуд или глазная боль, ассоциированные с тяжелым заболеванием глазной поверхности. Глазная боль может быть ассоциирована с острым или хроническим воспалением, или иммунным ответом. С уменьшением боли приходит уменьшение вторичных нейровоспалительных эффектов (Belmonte C. et al., "TFOS DEWS II pain and sensation report", *The Ocular Surface*, 15:404-437). Причина данной боли может быть известной или неизвестной.

В некоторых воплощениях тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой тяжелый сухой кератит. В других воплощениях тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой тяжелое заболевание глазной поверхности, отличное от тяжелого сухого кератита.

В некоторых воплощениях тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой одно или более чем одно из перечисленных в табл. 1.

Таблица 1
Примеры тяжелого заболевания глазной поверхности

Опухание роговицы	Hayes, S. <i>et al.</i> , "The structural response of the cornea to changes in stromal hydration", <i>J.R. Soc. Interface</i> , 2017, 14:1-9.
Врожденные помутнения роговицы	Mataftsi, A. <i>et al.</i> , "Chromosome abnormalities and the genetics of congenital corneal opacification", <i>Molecular Vision</i> , 2011, 17:1624-1640. Nischal, K.K., "Genetics of Congenital Corneal Opacification—Impact on Diagnosis and Treatment," <i>Cornea</i> , 2015, 34 Suppl 10:S24-34.
Шрамы роговицы	Rose J.S. <i>et al.</i> , "Objective quantification of corneal haziness using anterior segment optical coherence tomography", <i>Journal of Current Ophthalmology</i> , 2018, 30(1):54-57. Torricelli, A.A.M. <i>et al.</i> , "The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury," <i>Exp Eye Res.</i> , 2016, 142:110-118.
Гигантский сосочковый конъюнктивит	Dunn, Jr., J.P. <i>et al.</i> , "Giant papillary conjunctivitis associated with elevated corneal deposits", <i>Cornea</i> , 1990, (4):357-8.
Рубцовой пемфигоид	Ebrahimiadib, N. <i>et al.</i> , "Atopy in Patients With Ocular Cicatricial Pemphigoid," <i>Cornea</i> , 2018, 37(4):436-441.
Помутнение роговицы с ухудшенной зрительной работоспособностью после лечения лазером	Liu, Y.L. <i>et al.</i> , "Visual performance after excimer laser photorefractive keratectomy for high myopia," <i>Taiwan J Ophthalmol</i> , 2017, 7(2):82-88.
Тяжелое заболевание глазной поверхности после химического ожога	Javadi, M-A. <i>et al.</i> , "Chronic and Delayed-Onset Mustard Gas Keratitis, Report of 48 Patients and Review of Literature", <i>Ophthalmology</i> , 2005, 112(4):1-11. Baradaran-Rafii, A., "Mustard Gas Induced Ocular Surface Disorders", <i>Journal of Ophthalmic and Vision Research</i> , 2013, 8(4):383-390.
Ксерофтальмия	Rosen, D.S. <i>et al.</i> , "Vitamin A deficiency and xerophthalmia in western Yemen," <i>Eur J Clin Nutr.</i> , 1996, 50(1):54-7.
Трахома с образованием рубцов роговицы и васкуляризацией	Whitcher, J.P., <i>et al.</i> , "Corneal blindness: a global perspective", <i>Bull World Health Organ</i> , 2001, 79(3):214-21.
Рубцы роговицы после вирусных инфекций (корь)	Bowman, R.J. <i>et al.</i> "Non-trachomatous corneal opacities in the Gambia-aetiology and visual burden", <i>Eye (Lond)</i> , 2002, 16(1):27-32.

В некоторых воплощениях тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой одно или более чем одно заболевание, выбранное из числа следующих, как идентифицировано посредством кодировки ICD (Международная классификация заболеваний):

коды ICD-10-СМ > H00-H59 заболевания глаза и смежных органов > H15-H22 расстройства склеры, роговицы, радужки и цилиарного тела >

другие расстройства роговицы H18- >

Коды

H00-H05 расстройства века, слезной системы и глазницы

H10-H11 расстройства конъюнктивы

H17.9 шрамы и помутнения роговицы, неустановленной этиологии

H17.1 другие центральные помутнения роговицы

H17.8 шрамы и помутнения роговицы установленной этиологии

Помутнение роговицы с:

H15-H22 расстройствами склеры, роговицы, радужки и цилиарного тела

H53-H54 нарушениями зрения и слепотой

H55-H57 другими расстройствами глаза и смежных органов

H58-H59 происходящими во время операции и послеоперационными осложнениями и расстройствами, не классифицированными в других местах.

Возможно, данная жидкость дополнительно включает одно или более чем одно биоактивное средство (например, гидрофобный активный ингредиент). Термин "биоактивное средство" в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к любому веществу, которое имеет влияние на

человеческого субъекта или животного субъекта, не являющегося человеком, при введении в эффективном количестве для того, чтобы влиять на ткань. Данное биоактивное средство может представлять собой любой класс вещества, как, например, молекула лекарственного средства или биологический препарат (например, полипептид, углевод, гликопротеин, иммуноглобулин, нуклеиновая кислота), может представлять собой природные продукты или полученные искусственно и может действовать посредством любого механизма, такого как фармакологический, иммунологический или метаболический. Примеры классов биоактивных средств включают вещества, которые модифицируют давление глаза (например, ингибиторы ферментов), и антиангиогенные средства. Некоторые конкретные примеры биоактивных средств включают стероиды (например, кортикостероиды), антибиотики, иммунодепрессанты, иммуномодулирующие средства, такролимус, активатор плазмينا, антиплазмин и циклоспорин А. В некоторых воплощениях данный биоактивный агент представляет собой стероид или антибиотик для лечения или предупреждения инфекции глаза; лекарственное средство против глаукомы, такое как аналог простагландина, бета-блокатор, альфа-агонист или ингибитор карбоангидразы; средство для облегчения глазной аллергии, такое как гистаминный антагонист или нестероидное противовоспалительное лекарственное средство; или мидриатическое средство. К сожалению, в некоторых случаях биоактивное средство или средства, включенные в данную жидкость, могут быть раздражающими или повреждающими глаз (например, циклоспорин А). Преимущественно посредством его реологических свойств и других свойств высокомолекулярная НА в данной жидкости может облегчать и/или защищать глаз от раздражающих и/или повреждающих эффектов биологически активного средства или средств в данной жидкости (т.е. биоактивное средство было бы более раздражающим или более повреждающим для глаза при введении без высокомолекулярной НА).

В некоторых воплощениях данная жидкость не содержит стероид, антибиотик или иммуномодулятор. В некоторых воплощениях данная жидкость не содержит другое биоактивное средство (например, не содержит гидрофобного активного ингредиента).

В некоторых обстоятельствах может быть желательным включение в данную жидкость одного или более чем одного консерванта или детергента. Часто такие консерванты и детергенты являются раздражающими или повреждающими для глаза. Преимущественно посредством ее реологических свойств и других свойств данная жидкость может смягчать и/или защищать глаз от раздражающих и/или повреждающих эффектов консерванта или детергента в данной композиции. Таким образом, в некоторых воплощениях данная жидкость дополнительно содержит консервант или детергент, который является раздражающим или повреждающим для глаза (т.е. консервант или детергент, который был бы более раздражающим или более повреждающим для глаза при введении без высокомолекулярной НА). В некоторых воплощениях данная жидкость не содержит консервант или детергент.

В некоторых воплощениях данная жидкость включает циклоспорин А, цеталкония хлорид, тилоксапол или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых.

В некоторых воплощениях данная жидкость вводится субъекту до, во время и/или после введения субъекту другой композиции, содержащей биоактивное средство. В некоторых обстоятельствах может быть желательным включать один или более чем один консервант или детергент в другую композицию. Как указано выше, часто такие консерванты и детергенты являются раздражающими или повреждающими для глаза, и некоторые биоактивные средства сами могут быть раздражающими или повреждающими для глаза. Преимущественно посредством ее реологических свойств и других свойств данная жидкость может смягчать и/или защищать глаз от раздражающих и/или повреждающих эффектов биоактивного средства, консерванта и/или детергента в другой композиции. Таким образом, биоактивное средство, консервант и/или детергент в другой композиции были бы более раздражающими или более повреждающими для глаза, при введении без данной жидкости.

В некоторых воплощениях другая композиция включает один или более чем один антибиотик, иммунодепрессант или иммуномодулирующее средство.

В некоторых воплощениях другая композиция включает циклоспорин А, цеталкония хлорид, тилоксапол или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых.

Другая композиция, введенная субъекту, может находиться в любой форме и вводиться любым путем (например, локально или системно). В некоторых воплощениях другая композиция вводится в глаз, например, местно или посредством инъекции. В некоторых воплощениях другая композиция вводится местно на глазную поверхность.

В некоторых воплощениях консервант или детергент, включенный в жидкость или другую композицию, представляет собой химический консервант или окислительный консервант.

В некоторых воплощениях консервант или детергент, включенный в жидкость или другую композицию, представляет собой консервант или детергент, который умерщвляет чувствительные микробные клетки посредством разрушения липидной структуры микробной клеточной мембраны, увеличивая посредством этого проницаемость микробной клеточной мембраны.

В некоторых воплощениях консервант или детергент, включенный в данную жидкость или другую композицию, представляет собой консервант или детергент, который вызывает повреждение тканей роговицы, таких как эпителий роговицы, эндотелий, стромы, и поверхностей контакта, таких как мембраны.

В некоторых воплощениях консервант или детергент, включенный в данную жидкость или другую композицию, выбран из группы, состоящей из консерванта на основе четвертичного аммония (например, бензалкония хлорид (БАК) или цеталкония хлорид), хлорбутанола, эдетата натрия (EDTA), поликватернария-1 (например, консервант Polyquad™), стабилизированного окислителя (например, стабилизированный оксихлор комплекс (например, консервант Purite™)), ионного буферизованного консерванта (например, консервант sofZia™), тилопаксола и сорбата.

В некоторых воплощениях данная жидкость по меньшей мере по существу не содержит муцин; или, другими словами, имеет концентрацию муцина меньше 0,3% мас./об.

В некоторых воплощениях данная жидкость включает консервант. В других воплощениях данная жидкость не включает консервант (т.е. данная жидкость не содержит консервант).

В некоторых воплощениях данная жидкость дополнительно включает гликозаминогликан (GAG), т.е. включает один или более чем один GAG, помимо высокомолекулярной HA; электролит (например, хлорид натрия); буфер (например, фосфатный буфер); или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых.

В некоторых воплощениях тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой тяжелый сухой кератит. В других воплощениях тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой тяжелое заболевание глазной поверхности, отличное от тяжелого сухого кератита.

Субъект может иметь или может не иметь сухой кератит (типа недостаточности слезной жидкости или типа качественного сухого кератита) во время введения жидкости в глаз субъекта. В некоторых воплощениях терапевтических или профилактических способов глаз субъекта, на который вводится данная жидкость, не имеет недостаточности слезной жидкости (ATD) во время введения жидкости (т.е. в отсутствие ATD). В некоторых воплощениях терапевтических или профилактических способов глаз субъекта, на который вводится данная жидкость, не имеет качественного сухого кератита во время введения жидкости (т.е. в отсутствие качественного сухого кератита). В некоторых воплощениях терапевтических или профилактических способов глаз субъекта, на который вводится данная жидкость, не имеет сухого кератита во время введения жидкости (т.е. в отсутствие недостаточности слезной жидкости или качественного сухого кератита).

В некоторых воплощениях терапевтических или профилактических способов субъект не страдает от недостаточности объема слезной жидкости; однако данный субъект имеет ненормальность глазной поверхности (топографическую аномалию), включающую поднятия на роговице или где-нибудь на поверхности глаза, которые не покрывает нормальная слезная пленка (слезная пленка с нормальным поверхностным натяжением и вязкостью), приводя к областям трения на глазной поверхности (van Setten, Epitheliopathy of the bleb (EoB)-identifying attrition: A new model for failure of glaucoma surgery, *New Frontiers in Ophthalmology*, 2018: 4(3): 1-4).

Данную жидкость можно использовать в сочетании с бандажными контактными линзами. Таким образом, данный способ может дополнительно включать нанесение бандажных контактных линз на глаз до, во время и/или после введения жидкости. Например, данная жидкость может вводиться до нанесения бандажных контактных линз, после контактных линз, и/или помещение жидкости на бандажные контактные линзы осуществляется до нанесения бандажных контактных линз на глаз. Применение данной жидкости позволяет бандажным контактным линзам оказывать давление на глазную поверхность при одновременной минимизации трения на глазной поверхности. Преимущественно данную жидкость и бандажные контактные линзы можно безопасно использовать вскоре после глазной хирургии, например, хирургии по поводу глаукомы.

Другой аспект данного изобретения касается набора, который можно использовать для осуществления способа по изобретению, описанного в данном документе, т.е. ослабления или отсрочивания начала тяжелого заболевания глазной поверхности. Данный набор содержит жидкость, описанную в данном документе, и одну или более чем одну бандажную контактную линзу. Бандажные контактные линзы могут быть упакованы вместе с данной жидкостью в том же самом контейнере (с бандажными контактными линзами в контакте с жидкостью), или бандажные контактные линзы могут быть отдельными от данной жидкости, упакованными в отдельные контейнеры. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы, блистерную упаковку и т.д. Данные контейнеры могут быть образованы из целого ряда материалов, таких как стекло или пластмасса.

Данный набор может включать средство доставки (отдельно или в ассоциации с жидкостью), которое подлежит приведению в контакт с глазной поверхностью или другой частью глаза. Например, данный набор может включать частицы (например, микрочастицы или наночастицы), которые покрыты жидкостью и/или высвобождают жидкость на глазную поверхность.

Возможно, данный набор может включать устройство для дозирования глазных капель (например, глазная пипетка), которое может служить или может не служить в качестве контейнера для жидкости в наборе перед тем, как осуществляется доступ к наружной упаковке набора (например, открытие), т.е. устройство для дозирования глазных капель может функционировать так, чтобы содержать жидкость, предоставляемую в наборе, к которому не осуществлялся доступ (неоткрытом), или может быть пустым

и принимать жидкость после доступа к набору. Возможно, данный набор может включать этикетку или листок-вкладыш в упаковке с напечатанными или цифровыми инструкциями для применения данного набора, например, для осуществления способа по изобретению.

Наборы могут включать упаковочный материал, который компартиментализован для принятия одного или более чем одного контейнера, такого как флаконы, пробирки и тому подобное, причем каждый контейнер(ы) включает один из отдельных элементов, подлежащих применению в способе, описанном в данном документе. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических продуктов включают, лишь в качестве примера, упаковочные материалы согласно патентам США № 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают блистерные упаковки, бутылки, пробирки, насосы, мешки, флаконы, легко-плотно запечатанные контейнеры, шприцы, бутылки и любой подходящий упаковочный материал для выбранного препарата и намеченного способа введения и лечения, но не ограничиваются ими.

Данный набор может включать один или более чем один дополнительный контейнер, каждый с одним или более чем одним из разных желательных материалов с коммерческой и пользовательской точки зрения для применения композиций, описанных в данном документе. Неограничивающие примеры таких материалов включают буферы, разбавители, носитель, упаковку, контейнер, флакон и/или пробирку, этикетки с перечислением содержимого и/или инструкций для применения и листки-вкладыши в упаковке с инструкциями для применения, но не ограничиваются ими.

Этикетка может находиться на или быть ассоциированной с контейнером. Этикетка может находиться на контейнере, когда буквы, числа или другие знаки, образующие этикетку, присоединяются, отливаются или гравированы на самом контейнере; этикетка может быть ассоциирована с контейнером, когда она присутствует в пределах тары или носителя, который также содержит контейнер, например, в виде листка-вкладыша в упаковке. Этикетка может использоваться для указания того, что содержимое подлежит применению для конкретного терапевтического применения. На этикетке также могут быть указаны руководства по применению содержимого, как, например, в способах, описанных в данном документе.

В некоторых воплощениях данного набора жидкость может присутствовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более чем одну стандартную лекарственную форму, содержащую композицию, раскрытую в данном документе. Данная упаковка может, например, содержать металлическую или пластмассовую фольгу, как, например, блистерная упаковка. Данная упаковка или дозирующее устройство может сопровождаться инструкциями для введения.

Помутнение роговицы

Тяжелым OSD может быть помутнение роговицы. Данная жидкость может частично или полностью увеличивать прозрачность (уменьшать помутнение) и предупреждать или задерживать начало высыхания глазной поверхности. Преимущественно данная жидкость может помочь избежать потребности в медсестре для добавления воды в глаз во время осмотра или процедуры.

Помутнение роговицы может включать полное помутнение или частичное помутнение и может включать всю глазную поверхность или часть глазной поверхности.

Помутнение роговицы может иметь один или более чем один из целого ряда этиологических или способствующих факторов. В некоторых воплощениях помутнение роговицы вызвано отеком роговицы, таким как отек, вызванный глаукомой; родовой травмой или дистрофией Фукса.

В некоторых воплощениях помутнение роговицы вызвано шрамами роговицы.

В некоторых воплощениях помутнение роговицы включает врожденное помутнение роговицы. Врожденное помутнение роговицы может быть вызвано, например, родовой травмой; аномалией Петерса; дермоидной опухолью (лимбальный дермоид); склерокорнейей; врожденной наследственной эндотелиальной дистрофией (CHED); мукополисахаридозами; врожденной глаукомой, микрофтальмией, заражением метаболическим заболеванием или воспалением.

В некоторых воплощениях помутнение роговицы вызвано отсутствием моргания. Например, отсутствие моргания может быть обусловлено врожденным дефектом у ребенка, который не имеет моргательного рефлекса. В некоторых воплощениях субъект имеет синдром Стивенса-Джонсона.

В некоторых воплощениях помутнение роговицы вызвано воспалением; чувствительностью к различным бактериям; язвой глаза; инфекцией; кератитом; трахомой; онхоцеркозом (речная слепота); сухостью глаза из-за синдрома Шегрена, недостаточностью витамина А, глазной хирургией LASIK, LASEK или PRK; дистрофией (наследственное метаболическое заболевание); кератоконусом или повреждением глаза (например, химическим ожогом, поражением сваркой и т.д.).

Возможно, данную жидкость можно вводить в комбинации с другим вмешательством для лечения помутнения роговицы или лечением причины помутнения (например, антибиотик, стероид, фототерапевтическая кератэктомия (РТК), пересадка роговицы). Другое вмешательство может осуществляться до, во время или после введения данной жидкости. Если другое вмешательство включает введение биоактивного средства, данное биоактивное средство может быть включено в жидкость или вводиться в отдельной композиции посредством подходящего пути для биоактивного средства.

Острое и хроническое воспаление глазной поверхности

Острое или хроническое воспаление глазной поверхности может вызывать или способствовать тяжелому заболеванию глазной поверхности. Глазное воспаление может принимать форму многочисленных глазных расстройств варьирующей тяжести, в зависимости от локализации воспаления. OSD, которые могут быть приписаны главному воспалению, включают увеит, конъюнктивит, эписклерит, неврит зрительного нерва, ретробульбарный неврит, кератит, блефарит и тому подобные, но не ограничиваются ими. Многие из данных состояний могут происходить вторично по отношению к инфекции глаза, такой как бактериальная, вирусная, грибковая или протозойная (например, амебная) инфекция. Глазное воспаление также может возникать после офтальмологических хирургических процедур или глазной травмы, возникающей из-за физического повреждения глаза.

Воспаление представляет собой нормальный компонент иммунного ответа и необходимый компонент процесса заживления, но является вредным, если оно развивается на неподходящем уровне или с неподходящей продолжительностью. Острое лейкоцитарное воспаление запускается в пределах часов воздействия этиологического фактора (например, антиген, рана глаза или другое поражение) и представляет собой нормальную, ограниченную во времени воспалительную реакцию. Окончание данной фазы варьирует, но ослабленное воспаление дает косвенный признак улучшения и медленного восстановления до предыдущего состояния.

В отличие от острого глазного воспаления, хроническое глазное воспаление представляет собой состояние, которое не является просто количественно отличным по продолжительности (т.е. длительным), но также качественно отличным по виду. Различия между острым глазным воспалением и хроническим глазным воспалением являются значительными, аналогичными различиям между иммунологическими событиями при острых, заживающих ранах и хронических, незаживающих ранах (см., например, Tarnuzzer RW and Schultz GS, "Biochemical analysis of acute and chronic wound environments," *Wound Repair Regen.*, 1996, Jul-Sep, 4(3):321-325). Данные различия в иммунологических событиях, особенно в конъюнктивной и субконъюнктивной ткани (в отличие от роговицы), лежат в основе разнообразия расстройств глазной поверхности и объясняют то, почему некоторые пациенты в пределах популяции с заболеванием или расстройством трудно поддаются лечению с использованием эффективного в иных случаях плана лечения.

Гомеостаз глазной поверхности регулируется резидентными лимфоцитами (Т-клетки CD8⁺, Т-клетки гамма дельта и природные Т-клетки-киллеры) и регуляторными Т-клетками CD4⁺, среди прочих факторов. Они взаимодействуют с противовоспалительными факторами, такими как антагонист рецептора интерлейкина (IL)-1, трансформирующим фактором роста (TGF)-бета 2 и ингибиторами протеаз матрикса, такими как ингибитор металлопротеиназы (TIMP)-1. Стрессовые факторы, включающие стимулы окружающей среды, инфекции, эндогенный стресс, аутоиммунитет и генетические факторы, могут все нарушать точно настроенный гомеостатический баланс, существующий на глазной поверхности, и активировать острый воспалительный ответ. Способ по изобретению обеспечивает всеохватывающий подход для установления, восстановления и сохранения гомеостаза глазной поверхности и посредством этого ослабляет или отсрочивает начало тяжелого заболевания глазной поверхности. Таким образом, перед или после начала местного введения данной жидкости может приводить к ослаблению и долговременному облегчению тяжелого заболевания глазной поверхности.

Провоспалительные цитокины эпителиального происхождения активируют незрелые резидентные антигенпрезентирующие клетки (APC), которые, главным образом, представляют собой дендритные клетки, на глазной поверхности. Зрелые APC мигрируют в региональные лимфатические узлы и инициируют адаптивный иммунный ответ посредством примирования наивных Т-клеток CD4⁺, включая клетки Т-хелперы (Th)1 и Th17. Посредством активированного ангиогенеза и лимфангиогенеза данные воспалительные медиаторы транспортируются обратно на глазную поверхность, где увеличенная продукция цитокинов: секретлируемого Th1 интерферона (IFN)-гамма и секретлируемого Th17 IL-17 (интерлейкин-17) индуцирует апоптоз эпителиальных и бокаловидных клеток и изменяет гомеостаз конъюнктивы, сохраняя хронический воспалительный процесс. В состоянии недостаточности бокаловидных клеток обеднение гелеобразующими муцинами приводит к повышенному трению, таким образом, сохраняя воспаление (Pflugfelder SC et al., "Epithelial-immune cell interaction in dry eye," *Cornea*, 2008, 27 Suppl 1:S9-11).

В то время как острое воспаление глазной поверхности отличается быстрым началом и относительно короткой продолжительностью (типично от нескольких минут до многих суток), белковым экссудатом и клеточным инфильтратом конъюнктивной и субконъюнктивной ткани, представляющим собой, главным образом, нейтрофилы, хроническое воспаление глазной поверхности отличается более длительной продолжительностью (от многих суток до лет), меньшим числом нейтрофилов, клеточным инфильтратом, представляющим собой, главным образом, макрофаги и лимфоциты, пролиферацией кровеносных сосудов, фиброзом и некрозом ткани. В самом деле, первичными клетками хронического воспаления глазной поверхности являются макрофаги и лимфоциты на конъюнктиве и субконъюнктиве.

Типично хроническое воспаление глазной поверхности также может быть идентифицировано по маркерам воспаления глазной поверхности, включающим один или более чем один из следующих: гиперосмолярность слезной пленки; повышенная экспрессия металлопротеиназы-9 матрикса (MMP-9) эпите-

лиальными клетками и инфильтрующими лейкоцитами на глазной поверхности; повышенная активность MMP-9 на глазной поверхности (ее ферментативная активность, опосредованная MMP-3 и TIMP-1); повышенный уровень интерферона-гамма; сверхэкспрессия человеческого лейкоцитарного антигена родственного антигену D (HLA-DR), эпителиальными клетками конъюнктивы; и внутриклеточной молекулы адгезии 1 (ICAM-1) эпителиальными клетками конъюнктивы, повышенное число активированных лимфоцитов и пониженное число бокаловидных клеток.

Стероиды (например, кортикостероиды) считаются золотым стандартом терапии глазных воспалений. Обычно используют дексаметазон, преднизолон, триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид и лотепреднола этиабонат, которые действуют разными механизмами, такими как ингибирование многих воспалительных цитокинов, отложение фибрина, миграция полиморфоядерных лейкоцитов и антиангиогенные эффекты посредством ингибирования сигнального пути ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) (Nakao et al., *Am J Pathol.* 2007; 171(3):1058-65).

Полагают то, что противовоспалительное действие стероидов обусловлено мешающим влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты, т.е. посредством ингибирования фосфолипазы A2, которая вызывает высвобождение арахидоновой кислоты из тканевого пула фосфолипидов. Несмотря на то, что стероиды являются эффективными в лечении глазного воспаления, их длительное применение затрудняется тяжелыми побочными эффектами, самым обычным из которых являются образование катаракты, глаукома и инфекционные заболевания глаз (Kymionis GD et al., "Treatment of chronic dry eye: treatment of cyclosporine," *Clin Ophthalmol.* 2008 Dec; 2(4): 829-836; Schultz C, "Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye," *Ophthalmol Eye Dis.* 2014; 6: 37-42). Подобным образом, иммуномодулирующие лекарственные средства, такие как циклоспорин, и противовоспалительные средства, такие как тетрациклин и его производные, могут вызывать глазную боль и раздражение у некоторых пациентов (например, жжение и зуд), которые может быть трудно переносить в воспаленном глазе.

Преимущественно, местное введение высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (НА), например, 3-4 МДа, можно использовать в качестве эффективного природного иммуномодулятора для возвращения иммунного гомеостаза глазной поверхности в группах пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности или сезонным аллергическим кератоконъюнктивитом, без вышеупомянутых средств или их побочных эффектов. В частности, жидкости по изобретению можно использовать для восстановления иммунного гомеостаза глазной поверхности у данных пациентов. Кроме того, субъекту можно вводить другие иммуномодулирующие средства до, во время или после введения высокомолекулярной НА, и данная высокомолекулярная НА может делать среду на глазной поверхности более располагающей для активности иммуномоделирующего средства, усиливая или облегчая действие иммуномоделирующего средства.

Влияние молекулярной массы молекул НА в глазных каплях на их биохимическую функцию совсем недавно оказалось в центре внимания офтальмологических исследований. Из-за ее функции во внеклеточном матриксе НА играет важную роль в пролиферации и дифференциации кератиноцитов, в заживлении ран роговицы и в гомеостазе эпителия роговицы. Преобладание сухих кератитов у пожилых людей вероятно ассоциировано со значительным снижением свободной НА во внеклеточном матриксе, начиная с возраста старше сорока лет. Кроме того, НА действует как сигнальная молекула. В то время как высокомолекулярная НА (3-4 МДа) действует антиангиогенно и иммунодепрессивно, НА со средней молекулярной массой имеет воспалительные, иммуностимулирующие, а также антиангиогенные свойства (Stern R et al., "Hyaluronan fragments: An information-rich system", *European Journal of Cell Biology*, 2006, 85:699-715; and Noble PW, "Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair," *Matrix Biology*, 2002, 21:25-29). Повышенные уровни фермента при хроническом воспалении вызывают повышенный гидролиз НА и, таким образом, сдвиг к меньшей молекулярной массе. Высокомолекулярная НА в глазных каплях может способствовать минимизации данного связанного с воспалением сдвига посредством пониженного трения на глазной поверхности и поддерживая понижающую регуляцию воспалительного процесса. Снижение трения также может приводить к уменьшению ноцицептивных нейрогенных стимулов, которые могут запускать поддержание или начало путей, поддерживающих нейрогенное воспаление.

Хорошо известно то, что во время острого и хронического воспаления воспаленными тканями и лейкоцитами высвобождаются разные предположительные медиаторы воспаления. Концентрации данных медиаторов и лейкоцитов указывают на уровень или степень воспаления. Подобным образом, уменьшение концентрации данных медиаторов и лейкоцитов является указанием эффективности лекарственного средства в лечении воспаления. Примеры маркеров воспаления глазной поверхности включают маркеры, перечисленные выше, т.е. гиперосмолярность слезной пленки; повышенная экспрессия металлопротеиназы-9 матрикса (MMP-9) эпителиальными клетками и инфильтрующими лейкоцитами на глазной поверхности; повышенная активность MMP-9 на глазной поверхности (ее ферментативная активность, опосредованная MMP-3 и TIMP-1); повышенный уровень интерферона-гамма; сверхэкспрессия человеческого лейкоцитарного антигена родственного антигену D (HLA-DR) эпителиальными клетками конъюнктивы; и внутриклеточной молекулы адгезии 1 (ICAM-1) эпителиальными клетками конъюнктивы, повышенное число активированных лимфоцитов и пониженное число бокаловидных клеток, но не ограничиваются ими.

Возможно, перед введением жидкости по изобретению способ по изобретению может дополнительно включать идентификацию субъекта/глаза как имеющего хроническое воспаление глазной поверхности посредством выявления или измерения одного или более чем одного из данных воспалительных маркеров глазной поверхности. Возможно, данный способ может дополнительно включать выявление или измерение одного или более чем одного из данных воспалительных маркеров глазной поверхности один или более чем один раз после введения жидкости по изобретению для того, чтобы отслеживать воспалительный статус глаза(глаз) с течением времени и управлять частотой и продолжительностью дальнейшего введения жидкости по изобретению.

Жидкий препарат

Как указано выше, гиалуроновая кислота данной жидкости имеет характеристическую вязкость больше чем $2,5 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию меньше $0,2\% \text{ мас./об.}$ В некоторых воплощениях гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость больше чем $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$.

Вязкоэластичность определяется как характеристики жидкости, имеющей и вязкие, и эластичные свойства. Нулевая сдвиговая вязкость определяется как стабильное плато сдвиговой вязкости при исчезающей скорости сдвига. Для высоковязких препаратов предпочтительным является измерение реометром с контролируемым напряжением.

Связь между молекулярной массой и характеристической вязкостью $[\eta]$ в $\text{м}^3/\text{кг}$ задается посредством уравнения Марка-Хувинка:

$$[\eta] = k \cdot (M_{\text{гм}})^a$$

причем $M_{\text{гм}}$ представляет собой молекулярную массу в МДа и коэффициенты

$$k = 1,3327 \cdot 10^{-4}$$

и

$$a = 0,6691$$

значения которых для k и a обнаружили как самые прогностические.

Данная жидкость может быть получена посредством следующих операций: стерилизация разливающей линии; добавление очищенной воды или воды для инъекции (WFI) в емкость для перемешивания из нержавеющей стали; добавление солей при перемешивании; медленное добавление НА и перемешивание, пока не достигается гомогенный раствор/жидкость; корректировка значения pH добавлением NaOH или HCl, если требуется, при продолжении процесса смешивания; перенос раствора через фильтровальный картридж с размером пор 1 мкм в стерильную накопительную емкость; и асептическое наполнение раствора посредством стерилизующей фильтрации в стерильную первичную упаковку (монодоза или флакон). В случае монодоз это может осуществляться посредством способа выдувания-наполнения-запаивания (BFS).

Предпочтительно данная жидкость по меньшей мере по существу не содержит муцин или, другими словами, имеет концентрацию муцина меньше $0,3\% \text{ мас./об.}$ Это означает то, что характеристики или свойства тока по существу достигаются или корректируются гиалуронатом, а не муцином, присутствующим в природе в слезной жидкости субъекта и, главным образом, отвечают за ее характеристики тока.

Предпочтительным является то, что при добавлении веществ, которые увеличивают вязкость, их добавляют ближе или во время или в качестве конечной стадии. Смешивание осуществляется таким образом, чтобы достигать гомогенной смеси. В качестве альтернативы или дополнительно предпочтительно исходно предоставлять очищенную воду или воду для инъекции в качестве основы и затем, возможно, добавляют электролиты, буферы и вещества, которые не увеличивают вязкость, сначала в очищенную воду или воду для инъекции.

НА дополнительно описывается в монографии Европейская Фармакопея 9.0, страница 3583 (гиалуронат натрия), которая включается в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте.

В одном воплощении жидкость, используемая в способе и наборе по изобретению, имеет характеристики, перечисленные в табл. 2:

Таблица 2

Характеристика	Спецификация	Способ анализа
Внешний вид	Прозрачный и бесцветный раствор, не содержащий видимых примесей	Ph.Eur.
Значение pH	6,8 – 7,6	Ph.Eur.
Осмоляльность	240 - 330 мосмоль/кг	Ph.Eur.
Концентрация HA	0,10 – 0,19 % масс./об.	Ph.Eur.
Концентрация NaCl	7,6 – 10,5 г/л	Ph.Eur.
Стерильность	Стерильная	Ph.Eur.
Концентрация фосфата	1,0 – 1,4 ммоль/л	Ph.Eur.

Проиллюстрированные примерами воплощения:

Воплощение 1. Способ ослабления или отсрочивания начала тяжелого заболевания глазной поверхности, включающий местное введение жидкости, содержащей высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, на глазную поверхность глаза человеческого субъекта или субъекта, не являющегося человеком, где данная гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость больше чем $2,5 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию меньше 0,2% мас./об.

Воплощение 2. Способ по воплощению 1, в котором данная жидкость вводится профилактически перед тем, как возникает тяжелое заболевание глазной поверхности.

Воплощение 3. Способ по воплощению 2, в котором субъект на момент введения имеет заболевание глазной поверхности легкой или умеренной степени, и данная жидкость вводится профилактически для предупреждения или задержки развития заболевания глазной поверхности до состояния тяжелого заболевания глазной поверхности.

Воплощение 4. Способ по воплощению 1, в котором данная жидкость вводится терапевтически после возникновения тяжелого заболевания глазной поверхности.

Воплощение 5. Способ по любому из воплощений 1-4, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности имеет одну или более чем одну из следующих характеристик: инвазия лейкоцитов на глазной поверхности и слезах, повышающая регуляция CD44 на глазной поверхности и активация иммунного каскада, который включает один или более чем один из следующих: IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, CXCL8, IL-10, IL-12, IL-16, IL-33, MCP1, CCL2, MIP1d (также известный как CCL15), ENA-78, CXCL5, sILR1, sIL-6R, sgp sEGFR, sTNFR, I-17A, IL-21, IL-22, CXCL9, MIG, CXCL11, I-TAC, CXCL10, IP-10, MIP-1 β , CCL4, RANTES и CCL5.

Воплощение 6. Способ по любому из воплощений 1-5, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внешним стимулом, возникающим из-за нарушения гладкости и/или целостности глазной поверхности (например, медицинская терапия, глазная хирургия, нехирургическая травма, ношение контактных линз, инфекция (например, бактериальная, вирусная или грибковая), аллерген, гаптен, токсичный агент или раздражающее вещество).

Воплощение 7. Способ по любому из воплощений 1-5, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внутренним стимулом (например, гормональное нарушение, ревматическое заболевание, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) или аутоиммунное заболевание).

Воплощение 8. Способ по любому из воплощений 1-7, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано раной глаза.

Воплощение 9. Способ по воплощению 8, в котором рана вызвана физической травмой, химической травмой или излучением (повреждение излучением).

Воплощение 10. Способ по воплощению 8, в котором рана вызвана глазной хирургией.

Воплощение 11. Способ по воплощению 10, в котором глазная хирургия выбрана из числа пересадки природной или искусственной роговицы, имплантации роговицы (например, внутрироговичных колец (ICR) и кератопротеза), хирургии глаукомы, хирургии катаракты (например, факоемульсификация, внекапсулярная хирургия катаракты или внутрикапсулярная хирургия), рефракционной хирургии (например, радиальная кератотомия или рефракционный роговичный разрез), хирургии сетчатки, хирургии косоглазия (страбизма), хирургии, связанной с лазерной коррекцией зрения (например, кератомилез in situ с помощью лазера (LASIK) или фоторефрактивная кератэктомия (PRK)), и сшивающей хирургии.

Воплощение 12. Способ по любому из воплощений 1-11, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности сопровождается острым воспалением глазной поверхности.

Воплощение 13. Способ по любому из воплощений 1-11, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности сопровождается хроническим воспалением глазной поверхности.

Воплощение 14. Способ по любому из воплощений 1-6, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой глазную аллергию.

Воплощение 15. Способ по любому из воплощений 1-6, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой тяжелый аллергический кератоконъюнктивит (например, сезонный или несезонный), который вызывает у субъекта одно или более чем одно из следующего: глазная боль; нарушение зрения; острая потеря тканевого гомеостаза из-за дисфункции нормального регуляторного механизма, который поддерживает клеточную гидратацию в тканях вокруг глаза; и высвобождение IgE и гистамина.

Воплощение 16. Способ по любому из воплощений 1-15, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности включает помутнение роговицы.

Воплощение 17. Способ по воплощению 16, в котором помутнение роговицы вызвано отеком роговицы.

Воплощение 18. Способ по воплощению 17, в котором отек роговицы вызван травмой; глаукомой; родовой травмой или дистрофией Фукса.

Воплощение 19. Способ по воплощению 17, в котором отек роговицы вызван рубцами роговицы.

Воплощение 20. Способ по воплощению 16, в котором помутнение роговицы включает врожденное помутнение роговицы.

Воплощение 21. Способ по воплощению 16 или 20, в котором помутнение роговицы вызвано родовой травмой; аномалией Петерса; дермоидной опухолью (лимбальный дермоид); склерокорнеей; врожденной наследственной эндотелиальной дистрофией (CHED); мукополисахаридозами; врожденной глаукомой, микрофтальмией, заражением метаболическим заболеванием или воспалением.

Воплощение 22. Способ по воплощению 16, в котором помутнение роговицы вызвано недостатком моргания (например, из-за врожденного дефекта у ребенка без моргательного рефлекса).

Воплощение 23. Способ по воплощению 16, в котором субъект имеет синдром Стивенса-Джонсона.

Воплощение 24. Способ по воплощению 16, в котором помутнение роговицы вызвано воспалением; чувствительностью к незаразным бактериям; язвой на глазе; инфекцией; кератитом; трахомой; онхоцеркозом (речная слепота); сухостью глаза из-за синдрома Шегрена, недостаточностью витамина А, глазной хирургией LASIK, LASEK или PRK; дистрофией (наследственное метаболическое заболевание); кератоконусом или повреждением глаза (например, химическим ожогом, поражением сваркой и т.д.).

Воплощение 25. Способ по воплощению 16, в котором данная жидкость вводится в комбинации с другим вмешательством для лечения помутнения роговицы или лечения причины помутнения (например, антибиотик, стероид, фототерапевтическая кератэктомия (РТК), трансплантация роговицы).

Воплощение 26. Способ по любому из воплощений 1-25, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности вызывает дискомфорт, такой как зуд или глазная боль.

Воплощение 27. Способ по любому из воплощений 1-26, в котором субъект имеет ослабленный иммунитет.

Воплощение 28. Способ по любому из воплощений 1-27, в котором данная жидкость не содержит другого биоактивного средства (например, не содержит гидрофобного активного ингредиента).

Воплощение 29. Способ по любому из воплощений 1-28, в котором данная жидкость не содержит другого иммуномодулирующего средства, иммунодепрессивного средства или антибиотика.

Воплощение 30. Способ по любому из воплощений 1-27, в котором данная жидкость дополнительно содержит биоактивное средство (например, гидрофобный активный ингредиент).

Воплощение 31. Способ по воплощению 30, в котором биоактивное средство является раздражающим или повреждающим для глаза.

Воплощение 32. Способ по любому из воплощений 1-27, 29, 30 или 31, в котором данная жидкость дополнительно содержит консервант или детергент.

Воплощение 33. Способ по воплощению 32, в котором консервант или детергент является раздражающим или повреждающим для глаза.

Воплощение 34. Способ по любому из воплощений 1-33, в котором данную жидкость вводят до, во время и/или после введения композиции, содержащей: биоактивное средство (например, гидрофобный активный ингредиент), консервант, детергент или комбинацию двух или более чем двух из вышеописанных.

Воплощение 35. Способ по воплощению 34, в котором биоактивное средство, консервант, детергент или комбинация является раздражающей или повреждающей для глаза.

Воплощение 36. Способ по любому из воплощений 32-35, в котором консервант или детергент представляет собой химический консервант или окислительный консервант.

Воплощение 37. Способ по любому из воплощений 32-36, в котором консервант или детергент представляет собой консервант или детергент, который умерщвляет чувствительные микробные клетки посредством нарушения липидной структуры микробной клеточной мембраны, увеличивая посредством этого проницаемость микробной клеточной мембраны.

Воплощение 38. Способ по любому из воплощений 32-37, в котором консервант или детергент представляет собой консервант или детергент, который вызывает повреждение тканей роговицы.

Воплощение 39. Способ по любому из воплощений 32-38, в котором консервант или детергент выбран из группы, состоящей из четвертичного аммониевого консерванта (например, бензалкония хлорид

(BAK)), хлорбутанола, эдетата динатрия (EDTA), поликвотернория-1 (например, консервант Polyquad™), стабилизированного окислителя (например, стабилизированный оксихлор комплекс (например, консервант Purite™)), ионного буферизованного консерванта (например, консервант sofZia™), полигексаметилен бигуанида (PHMB), натрия пербората (например, консервант GenAqua™) и сорбата.

Воплощение 40. Способ по любому из воплощений 1-39, в котором данная жидкость вводится непосредственно на глазную поверхность в виде капель или в виде промывания (например, лаваж).

Воплощение 41. Способ по воплощению 40, в котором вводят от 1 до 3 капель от 1 до 3 раз в сутки.

Воплощение 42. Способ по любому из воплощений 1-40, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности сопровождается хроническим воспалением глазной поверхности, и в котором от 1 до 3 капель вводят 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, или более чем 10 раз в сутки.

Воплощение 43. Способ по любому из воплощений 1-39, в котором данная жидкость вводится на глазную поверхность опосредованно посредством агента доставки (жидкий агент доставки), который местно вводится на глазную поверхность или другую часть глаза (например, частица, которая покрыта данной жидкостью и/или секретирует данную жидкость на глазную поверхность).

Воплощение 44. Способ по любому из воплощений 1-43, в котором гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость больше $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$.

Воплощение 45. Способ по любому из воплощений 1-27, в котором данная жидкость дополнительно содержит консервант.

Воплощение 46. Способ по любому из воплощений 1-27, в котором данная жидкость дополнительно не содержит консервант (т.е. данная жидкость лишена консерванта).

Воплощение 47. Способ по любому из воплощений 1-27, в котором данная жидкость дополнительно содержит дополнительный гликозаминогликан (GAG), электролит (например, хлорид натрия), буфер (например, фосфатный буфер) или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых.

Воплощение 48. Способ по любому из воплощений 1-47, в котором глаз субъекта не имеет недостаточности слезной жидкости (ATD) во время указанного введения (т.е. в отсутствие ATD).

Воплощение 49. Способ по любому из воплощений 1-48, в котором глаз субъекта не имеет качественного сухого кератита во время указанного введения (т.е. в отсутствие качественного сухого кератита).

Воплощение 50. Способ по любому из воплощений 1-49, в котором глаз субъекта не имеет сухого кератита во время указанного введения (т.е. в отсутствие недостаточности слезной жидкости или качественного сухого кератита).

Воплощение 51. Способ по любому из воплощений 1-50, в котором данный субъект не страдает от недостаточности слезной жидкости (ATD), и в котором данный субъект имеет ненормальность глазной поверхности (топографическую ненормальность), включающую поднятия на роговице или где-нибудь еще на глазной поверхности, которые не покрывает нормальная слезная пленка (слезная пленка с нормальным поверхностным натяжением и вязкостью), приводя к областям трения на глазной поверхности, и где введенная жидкость уменьшает данное трение.

Воплощение 52. Способ по любому из воплощений 1-51, в котором глаз субъекта находится в гомеостазе на глазной поверхности во время указанного введения.

Воплощение 53. Способ по любому из воплощений 1-52, дополнительно включающий нанесение бандажных контактных линз на глаз до, во время или после указанного введения.

Воплощение 54. Способ по воплощению 53, в котором данная жидкость вводится, и бандажные контактные линзы наносятся после глазной хирургии.

Воплощение 55. Способ по любому из воплощений 1-54, в котором введенная жидкость увеличивает зрительную работоспособность глаза.

Воплощение 56. Способ по воплощению 54, в котором данная жидкость вводится до, во время и/или после глазной хирургии, и в котором у субъекта восстанавливается зрительная работоспособность после глазной хирургии (т.е. восстанавливается большая зрительная работоспособность после глазной хирургии, чем данный субъект имел бы в отсутствие введения данной жидкости).

Воплощение 57. Способ по любому из воплощений 1-56, в котором гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу по меньшей мере 3 миллиона Дальтон.

Воплощение 58. Способ по любому из воплощений 1-57, в котором гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу в интервале от 3 миллионов до 4 миллионов Дальтон.

Воплощение 59. Набор, содержащий: жидкость по любому из воплощений 1-48 и одну или более чем одну бандажную контактную линзу.

Настоящее изобретение также касается жидкости (местной жидкости) для местного введения на глазную поверхность.

Воплощение 60. Жидкость для применения в уменьшении или отсрочивании начала тяжелого заболевания глазной поверхности, где данная жидкость содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, имеющую характеристическую вязкость больше $2,5 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию меньше 0,2% мас./об., и где данная жидкость местно вводится на глазную поверхность глаза человеческого субъекта или животного субъекта, не являющегося человеком.

Воплощение 61. Жидкость по воплощению 60, где данную жидкость вводят профилактически, до возникновения тяжелого заболевания глазной поверхности.

Воплощение 62. Жидкость по воплощению 61, где на момент введения субъект имеет заболевание глазной поверхности легкой или умеренной степени, и данная жидкость вводится профилактически для предупреждения или задержки развития заболевания глазной поверхности до состояния тяжелого заболевания глазной поверхности.

Воплощение 63. Жидкость по воплощению 60, где данную жидкость вводят терапевтически после возникновения тяжелого заболевания глазной поверхности.

Воплощение 64. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где тяжелое заболевание глазной поверхности имеет одну или более чем одну из следующих характеристик: инвазия лейкоцитов на глазной поверхности и слезах, повышающая регуляция CD44 на глазной поверхности и активация иммунного каскада, который включает один или более чем один из следующих: IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, CXCL8, IL-10, IL-12, IL-16, IL-33, MCP1, CCL2, MIP1d (также известный как CCL15), ENA-78, CXCL5, sILR1, sIL-6R, sgp sEGFR, sTNFR, I-17A, IL-21, IL-22, CXCL9, MIG, CXCL11, I-TAC, CXCL10, IP-10, MIP-1 β , CCL4, RANTES и CCL5.

Воплощение 65. Жидкость по любому из воплощений 50-63, где тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внешним стимулом, приводящим к нарушению гладкости и/или целостности глазной поверхности (например, медицинская терапия, глазная хирургия, нехирургическая травма, ношение контактных линз, микробная инфекция, аллерген, гаптен, токсичный агент или раздражающее вещество).

Воплощение 66. Жидкость по любому из воплощений 60-64, где тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внутренним стимулом (например, гормональное нарушение, ревматическое заболевание, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) или аутоиммунное заболевание).

Воплощение 67. Жидкость по любому из воплощений 60-65, где тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано раной глаза.

Воплощение 68. Жидкость по воплощению 67, где данная рана вызвана физической травмой, химической травмой или излучением (повреждение излучением).

Воплощение 69. Жидкость по воплощению 67, где данная рана вызвана глазной хирургией.

Воплощение 70. Жидкость по воплощению 69, где глазная хирургия выбрана из числа пересадки природной или искусственной роговицы, имплантации роговицы (например, внутрироговичных колец (ICR) и кератопротеза), хирургии глаукомы, хирургии катаракты (например, факоэмульсификация, внекапсулярная хирургия катаракты или внутрикапсулярная хирургия), рефракционной хирургии (например, радиальная кератотомия или рефракционный роговичный разрез), хирургии сетчатки, хирургии косоглазия (страбизма), хирургии, связанной с лазерной коррекцией зрения (например, кератомилез in situ с помощью лазера (LASIK) или фоторефрактивная кератэктомия (PRK)) и сшивающей хирургии.

Воплощение 71. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой острое воспаление глазной поверхности.

Воплощение 72. Жидкость по любому из воплощений 60-70, где тяжелое заболевание глазной поверхности сопровождается хроническим воспалением глазной поверхности.

Воплощение 73. Жидкость по любому из воплощений 60-52, где тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой глазную аллергию.

Воплощение 74. Жидкость по любому из воплощений 60-64, где тяжелое заболевание глазной поверхности представляет собой тяжелый аллергический кератоконъюнктивит (например, сезонный или несезонный), который вызывает у субъекта одно или более чем одно из следующего: глазная боль; нарушение зрения; острая потеря тканевого гомеостаза из-за дисфункции нормального регуляторного механизма, который поддерживает клеточную гидратацию в тканях вокруг глаза; и высвобождение IgE и гистамина.

Воплощение 75. Жидкость по любому из воплощений 60-65, где тяжелое заболевание глазной поверхности вызывает дискомфорт, такой как зуд или глазная боль.

Воплощение 76. Жидкость по любому из воплощений 60-65, где данная жидкость вводится профилактически для предупреждения или отсрочивания начала тяжелого заболевания глазной поверхности, и где субъект имеет ослабленный иммунитет.

Воплощение 77. Жидкость по любому из воплощений 60-66, где данная жидкость не содержит другого биоактивного средства (например, не содержит гидрофобного активного ингредиента).

Воплощение 78. Жидкость по любому из воплощений 60-67, где данная жидкость не содержит другого иммуномодулирующего средства, иммунодепрессивного средства или антибиотика.

Воплощение 79. Жидкость по любому из воплощений 60-68, где данная жидкость дополнительно содержит биоактивное средство (например, гидрофобный активный ингредиент).

Воплощение 80. Жидкость по воплощению 79, где данное биоактивное средство является раздражающим или повреждающим для глаза.

Воплощение 81. Жидкость по любому из воплощений 60-64, где данная жидкость дополнительно содержит консервант или детергент.

Воплощение 82. Жидкость по воплощению 81, где консервант или детергент является раздражаю-

щим или повреждающим для глаза.

Воплощение 83. Жидкость по любому из воплощений 60-64, где данная жидкость вводится до, во время и/или после введения композиции, содержащей: биоактивное средство (например, гидрофобный активный ингредиент), консервант, детергент или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых.

Воплощение 84. Жидкость по воплощению 83, где биоактивное средство, консервант, детергент или комбинация является раздражающей или повреждающей для глаза.

Воплощение 85. Жидкость по воплощению 81, где консервант или детергент представляет собой химический консервант или окислительный консервант.

Воплощение 86. Жидкость по воплощению 81, где консервант или детергент представляет собой консервант или детергент, который умерщвляет чувствительные микробные клетки посредством нарушения липидной структуры микробной клеточной мембраны, увеличивая посредством этого проницаемость микробной клеточной мембраны.

Воплощение 87. Жидкость по воплощению 81, где консервант или детергент представляет собой консервант или детергент, который вызывает повреждение тканей роговицы.

Воплощение 88. Жидкость по воплощению 82, где консервант или детергент выбран из группы, состоящей из консерванта на основе четвертичного аммония (например, бензалкония хлорид (БАК)), хлорбутанола, эдетата динатрия (EDTA), поликвотернория-1 (например, консервант Polyquad™), стабилизированного окислителя (например, стабилизированный оксихлор комплекс (например, консервант Purite™)), ионного буферизованного консерванта (например, консервант sofZia™), полигексаметилен бигуанида (PHMB), натрия пербората (например, консервант GenAqua™) и сорбата.

Воплощение 89. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где данную жидкость вводят непосредственно на глазную поверхность в виде капель или в виде промывки.

Воплощение 90. Жидкость по воплощению 89, где вводят от 1 до 3 капель, от 1 до 3 раз в сутки.

Воплощение 91. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где воспаление представляет собой хроническое воспаление глазной поверхности, и где вводят от 1 до 3 капель 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, или более чем 10 раз в сутки.

Воплощение 92. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где данную жидкость непосредственно вводят на глазную поверхность посредством агента доставки, который вводится местно на глазную поверхность или другую часть глаза (например, частица, которая покрыта жидкостью и/или секретирует жидкость на глазную поверхность).

Воплощение 93. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость больше $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$.

Воплощение 94. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где данная жидкость дополнительно содержит консервант.

Воплощение 95. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где данная жидкость дополнительно не содержит консервант (т.е. данная жидкость лишена консерванта).

Воплощение 96. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где данная жидкость дополнительно содержит дополнительный гликозаминогликан (GAG), электролит (например, хлорид натрия), буфер (например, фосфатный буфер) или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых.

Воплощение 97. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где глаз субъекта не имеет недостаточности слезной жидкости (ATD) во время указанного введения (т.е. в отсутствие ATD).

Воплощение 98. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где глаз субъекта не имеет качественного сухого кератита во время указанного введения (т.е. в отсутствие качественного сухого кератита).

Воплощение 99. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где глаз субъекта не имеет сухого кератита во время указанного введения (т.е. в отсутствие недостаточности слезной жидкости или качественного сухого кератита).

Воплощение 100. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где данный субъект не страдает от недостаточности слезной жидкости (ATD), и где данный субъект имеет ненормальность глазной поверхности (топографическую ненормальность), включающую поднятия на роговице или где-нибудь еще на глазной поверхности, которые не покрывает нормальная слезная пленка (слезная пленка с нормальным поверхностным натяжением и вязкостью), приводя к областям трения на глазной поверхности, и где введенная жидкость уменьшает данное трение.

Воплощение 101. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где глаз субъекта находится в гомеостазе на глазной поверхности во время указанного введения.

Воплощение 102. Жидкость по любому из воплощений 60-63, дополнительно включающая нанесение бандажных контактных линз на глаз до, во время или после указанного введения.

Воплощение 103. Жидкость по воплощению 102, где вводится данная жидкость, и бандажные контактные линзы наносятся после глазной хирургии.

Воплощение 104. Жидкость по любому из воплощений 60-63, где введенная жидкость увеличивает зрительную работоспособность глаза.

Воплощение 105. Жидкость по воплощению 104, где данная жидкость вводится до, во время и/или после глазной хирургии, и где у субъекта восстанавливается зрительная работоспособность после глазной хирургии.

Воплощение 106. Жидкость по любому из воплощений 60-105, где гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу по меньшей мере 3 миллиона Дальтон.

Воплощение 107. Жидкость по любому из воплощений 60-106, где гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу в интервале от 3 миллионов до 4 миллионов Дальтон.

Определения

Термины в единственном числе и аналогичные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие и единственное и множественное число, если в данном документе не указано иное, или они явно не противоречат контексту. Таким образом, например, ссылку на "клетку" или "соединение" следует истолковывать как охватывающую и одну клетку или одно соединение, и множество клеток, и множество соединений, если не указано иное, или это явно не противоречат контексту. Аналогичным образом, подразумевается то, что слово "или" включает "и", если контекст явно не указывает иное. Сокращение "напр." используется в данном документе для указания неограничивающего примера. Таким образом, сокращение "напр." является синонимичным термину "например".

Термин "эффективное количество" в контексте введенной жидкости по изобретению означает необходимое количество жидкости для получения желательного результата, такого как уменьшение или устранение тяжелого заболевания глазной поверхности, или уменьшение или устранение легкой или умеренной степени заболевания глазной поверхности и предупреждение или отложенное развитие до тяжелого заболевания глазной поверхности. В некоторых воплощениях эффективное количество может представлять собой количество, способное предупреждать, задерживать начало, обеспечивать лечение или уменьшать интенсивность тяжелого заболевания глазной поверхности, или способное иным образом давать намеченный терапевтический эффект.

Термин "выделенный", при использовании в качестве модификатора композиции, означает то, что композиции получены посредством вмешательства человека или выделены из среды, в которой они встречаются в природе *in vivo*. В общем, композиции, отделенные таким образом, по существу не содержат одного или более чем одного вещества, с которым они обычно ассоциированы в природе, например, одного или более чем одного белка, нуклеиновой кислоты, липида, углевода, клеточной мембраны. "По существу чистая" молекула может быть объединена с одной или более чем одной другой молекулой. Таким образом, термин "по существу чистый" не исключает комбинации композиций. Существенная чистота может составлять по меньшей мере примерно 60% или более молекулы по массе. Чистота также может составлять примерно 70% или 80%, или более и может быть больше, например, 90% или более. Чистоту можно определять любым подходящим способом, включающим, например, УФ (ультрафиолетовую) спектроскопию, хроматографию (например, ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), в газовой фазе), гель-электрофорез (например, с окрашиванием серебром или кумасси) и анализ последовательности (для нуклеиновой кислоты и пептида).

Термин "гомеостаз" в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к способности физиологической системы поддерживать внутреннюю стабильность или к самому состоянию стабильности, благодаря координированному ответу ее частей на любую ситуацию или стимул, которые имели бы тенденцию нарушить ее нормальное, непатологическое состояние или функцию.

Термин "гиалуроновая кислота" (HA) в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к гликозаминогликану, состоящему из дисахаридных повторов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, обнаруженному в природе, также известному как гиалуронан (например, прямоцепочечный гликозаминогликановый полимер, состоящий из повторяющихся звеньев дисахарида [*D*-глюкуроновая кислота-*b*1,3-*N*-ацетил-*O*-глюкозамин-*b*1,4-*n*]), а также к производным гиалуронана, имеющим химические модификации, таким как сложные эфиры гиалуронана, амидные производные, аклиламидные производные, низкомолекулярные и высокомолекулярные формы гиалуронанов, и поперечно связанные формы, такие как гиланы. Таким образом, данная дисахаридная цепь может быть линейной или нелинейной. Гиалуронан может быть поперечно связанным посредством присоединения сшивающих агентов, таких как тиолы, метакрилаты, гексадециламида и тирамины. Гиалуронан также может быть непосредственно поперечно связанным с использованием формальдегида и дивинилсульфона. Примеры гиланов включают гилан А (поперечно связанный формальдегидом гликозаминогликановый полимер), гилан В (поперечно связанный дивинилсульфоном гликозаминогликановый полимер) и гилан С-*F* 20 (Cowman M.K. et al., *Carbohydrate Polymers* 2000, 41:229-235; Takigami S. et al., *Carbohydrate Polymers*, 1993, 22:153-160; Balazs E.A. et al., "Hyaluronan, its cross-linked derivative-Hylan-and their medical applications", in *Cellulosics Utilization: Research and Rewards in Cellulosics*, Proceedings of Nisshinbo International Conference on Cellulosics Utilization in the Near Future (Eds Inagaki, H and Phillips GO), Elsevier Applied Science (1989), NY, pp.233-241; Koehler L. et al., *Scientific Reports*, 2017, 7, article no. 1210 и Pavan M. et al., *Carbohydr Polym*, 2013, 97(2): 321-326; каждая из которых включается в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте).

Термин "гиалуроновая кислота" или НА включает саму НА и ее фармацевтически приемлемые соли. НА может быть приготовлена в формах фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли НА могут быть получены с использованием традиционных методик.

Термин "высокомолекулярная" или "НМВ" в контексте гиалуроновой кислоты по изобретению относится к гиалуроновой кислоте, имеющей характеристическую вязкость больше $2,5 \text{ м}^3/\text{кг}$ при определении способом Европейской Фармакопеи 9.0, "Гиалуронат натрия", страница 3584 (который включается в данный документ посредством ссылки во всей его полноте). Вкратце, характеристическая вязкость $[\eta]$ рассчитывается посредством линейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов с использованием уравнения Мартина: $\text{Log}_{10}(n_r - 1/c) = \text{log}_{10}[\eta] + k[\eta]c$. В некоторых воплощениях высокомолекулярная гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость больше чем $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$.

Термин "с ослабленным иммунитетом" в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к субъекту с врожденной, приобретенной или индуцированной неспособностью развивать нормальный иммунный ответ. Субъект с ослабленным иммунитетом, следовательно, имеет ослабленную или нарушенную иммунную систему по отношению к одному нормальному субъекту. Субъект с ослабленной или нарушенной иммунной системой имеет "иммунонедостаточность" или "состояние ослабленного иммунитета", которое ассоциировано с первичной или вторичной недостаточностью, индуцированной или неиндуцированной, в одном или более чем одним элементе нормальной системы иммунной защиты. Состояние ослабленного иммунитета может быть обусловлено медицинским лечением, например, лучевой терапией, химиотерапией или другим подавляющим иммунитет лечением, как, например, индуцировано лечением стероидами, циклофосфамидом, азатиоприном, метотрексатом, циклоспорином или рапамицином, в частности, в связи с лечением рака или лечением, или предупреждением отторжения трансплантата. Присутствие состояния ослабленного иммунитета у субъекта может быть диагностировано любой подходящей методикой, известной специалистам в данной области. Сильными индикаторами того, что может присутствовать состояние ослабленного иммунитета, является ситуация, когда случаются редкие заболевания или субъект заболевает от организмов, которые обычно не вызывают заболевания, особенно если субъект многократно заражается. Типично рассматриваются другие возможности, такие как недавно приобретенные инфекции, например, ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), гепатит, туберкулез и т.д. Обычно, однако, доказательные диагнозы основываются на лабораторных анализах, в которых определяются точная природа состояния ослабленного иммунитета. Большинство анализов проводят на образцах крови. Кровь содержит антитела, лимфоциты, фагоциты и компоненты комплемента - все из главных иммунных компонентов, которые могут вызывать иммунонедостаточность. Анализ крови можно использовать для определения того, находится ли число фагоцитарных клеток или лимфоцитов ниже нормального. Меньшее, чем нормальное число любого их двух данных типов клеток коррелирует с состоянием ослабленного иммунитета. Клетки крови также типично проверяют на их внешний вид. Иногда субъект может иметь нормальное число клеток, но данные клетки являются структурно дефектными. При низком числе лимфоцитов обычно проводится дополнительное тестирование для определения того, является ли уровень какого-либо конкретного типа лимфоцитов меньшим, чем нормальный. Анализ пролиферации лимфоцитов можно проводить для определения того, могут ли лимфоциты отвечать на стимулы. Неспособность отвечать на стимуляторы коррелирует с состоянием ослабленного иммунитета. Уровни антител и уровни комплемента также могут быть определены для постановки диагноза присутствия состояния ослабленного иммунитета.

Термин "глазная поверхность" в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к роговице, конъюнктиве и их частям, включая конъюнктиву, покрывающую верхнее и нижнее веко. Данная жидкость может вводиться местно на одну или более чем одну часть глазной поверхности, включая, например, всю глазную поверхность.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает и соли присоединения кислоты, и соли присоединения основания. Подразумевается то, что фармацевтически приемлемая соль НА или любого из других соединений, описанных в данном документе, охватывает любую и все фармацевтически подходящие формы солей. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными, и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и тому подобными. Также включенными являются соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксипропановые кислоты, алкандикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую

кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобные. Типичные соли, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и тому подобные. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см, например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997), которая тем самым включена посредством ссылки во всей ее полноте). Соли присоединения кислоты основных соединений могут быть получены приведением в контакт форм свободного основания с достаточным количеством желательной кислоты с получением соли согласно способам и методикам, с которыми знаком квалифицированный специалист.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Данные соли получают в результате добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают натриевые, калиевые, литиевые, аммонийные, кальциевые, магниевые соли, соли железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобные, но не ограничиваются ими. Соли, полученные из органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включающих встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтанолламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, гидрамина, холина, бетаина, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, *N*-этилпиперидина, полиаминных смол и тому подобных, но не ограничиваются ими. См. Berge et al., выше. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль (см. "Гиалуронат натрия" на странице 3583 Европейской фармакопеи 9.0, которая включена в данный документ посредством ссылки).

Термины "субъект", "пациент" и "индивид" в том виде, в котором они используются в данном документе, относятся к человеку или животному, не являющемуся человеком. Термин "субъект" также относится, например, к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбе, птицам и тому подобным. В некоторых воплощениях субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых воплощениях субъект представляет собой человека. В некоторых воплощениях субъект представляет собой птицу или рыбу. Таким образом, данные способы могут проводиться в медицинском учреждении и ветеринарном учреждении. Животный субъект, не являющийся человеком, может представлять собой, например, домашнее животное или животную модель глазного или неглазного заболевания.

В некоторых воплощениях глаз субъекта не имеет недостаточности слезной жидкости (ATD) во время указанного введения (т.е. в отсутствие ATD).

В некоторых воплощениях глаз субъекта не имеет качественного сухого кератита во время указанного введения (т.е. в отсутствие качественного сухого кератита).

В некоторых воплощениях глаз субъекта не имеет сухого кератита во время указанного введения (т.е. в отсутствие недостаточности слезной жидкости или качественного сухого кератита).

В некоторых воплощениях субъект не страдает от недостаточности слезной жидкости (ATD), и где данный субъект имеет ненормальность глазной поверхности (топографическую ненормальность), включающую поднятия на роговице или где-нибудь еще на поверхности глаза, которые не покрывает нормальная слезная пленка (слезная пленка с нормальным поверхностным натяжением и вязкостью), приводя к областям трения на глазной поверхности, и где введенная жидкость уменьшает данное трение.

В некоторых воплощениях субъект имеет ослабленный иммунитет, т.е. находится в состоянии с ослабленным иммунитетом.

Фраза "местное введение" используется в данном документе в ее традиционном смысле для обозначения местной доставки в желательный анатомический сайт, такой как глазная поверхность. Жидкость, содержащая высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, может наноситься прямо или непрямо на глазную поверхность любым способом, который обеспечивает образование контакта эффективного количества данной жидкости и глазной поверхности. Например, данная жидкость может непосредственно наноситься на глазную поверхность, как, например, посредством глазных капель или промывания, или наноситься непрямо посредством агента доставки (т.е. жидкого агента доставки), который приводится в контакт с глазной поверхностью или другой частью глаза. Примером агента доставки является частица

(например, микрочастицы или наночастицы), которая покрыта жидкостью и/или высвобождает данную жидкость на глазную поверхность. Такие частицы могут состоять из разных веществ, таких как природные или синтетические полимеры. В некоторых воплощениях сам агент доставки может вводиться в виде капель.

Данное изобретение описывается только в качестве примера посредством воплощений в описании и графических материалах и не ограничивается или, но скорее включает все вариации, модификации, замены и комбинации, которые эксперт может получить из полных документов данной рассматриваемой заявки и/или комбинации с его конкретным знанием.

Все патенты, патентные заявки, предварительные заявки и публикации, на которые дается ссылка, или которые цитируются в данном документе, являются включенными посредством ссылки во всей их полноте, включая все графические материалы и таблицы, в такой степени, в которой они не являются несогласующимися с прямо выраженными идеями данного описания изобретения.

Следующее представляет собой пример, который иллюстрирует процедуры для осуществления данного изобретения на практике. Данные примеры не должны истолковываться как ограничивающие. Все процентные содержания приводятся по массе, и все доли в смеси растворителей приводятся по объему, если не указано иное.

Пример 1 - многоцентровое многонациональное проспективное клиническое исследование на пациентах с тяжелым сухим кератитом - исследование NYLAN M

Многоцентровое многонациональное проспективное рандомизированное клиническое исследование на пациентах с тяжелым сухим кератитом (согласно первичным критериям ODISSEY), названное исследование NYLAN M, проводится в 12 центрах исследования в 9 странах. В пределах данного исследования пациентов рандомизировали в две группы: группу, остающуюся с самым эффективным идентифицированным ранее лечением индивидуальных пациентов, другую группу, переключенную на глазные капли с высокомолекулярной гиалуроновой кислотой (не содержащие консервантов глазные капли с гиалуронатом натрия Comfort Shield® (i.com medical GmbH, Мюнхен, Германия), которые соответствуют воплощению Таблицы 1 в данном документе.

Данные пациенты (192 зарегистрированных) уже получали самое лучшее лечение, которое могли предложить их офтальмологи. Все пациенты находились под "стабильной" терапией во время их включения в данное исследование, т.е. их терапия не изменялась за определенный период времени до включения в данное исследование. Данных пациентов рандомизировали в две группы: одну группу пациентов, остающихся с их текущей терапией сухого кератита, и вторую группу пациентов, которых лечили каплями жидкости, описанными выше (глазные капли Comfort Shield®) вместо замены их слез.

Цели исследования включали: (1) сравнение объективных и субъективных симптомов сухого кератита при лечении глазными каплями Comfort Shield® относительно глазных капель, заменяющих слезы, которыми пациентов лечили перед представлением исследователю (равно текущей терапии) при состояниях тяжелого сухого кератита; и (2) наблюдение объективной эффективности, субъективного принятия пациентами и нежелательных событий, связанных с глазными каплями. Для каждого пациента проверяли оба глаза, и оценивали глаз с более высоким баллом окрашивания роговицы флуоресцеином при проверке в исходный момент времени.

Пациенты в одном из центров исследования, участвующем в исследовании NYLAN M, до сих пор не достигали адекватного облегчения признаков и симптомов посредством применения всех имеющихся в продаже глазных капель, которые тестировали лечащие врачи перед принятием решения в пользу лечения глазными каплями на основе аутологичной сыворотки. Они включали в данное исследование 11 пациентов с лечением глазными каплями на основе аутологичной сыворотки. Из этих 11 пациентов 6 были рандомизированы в отношении группы Comfort Shield®, т.е. применение глазных капель на основе аутологичной сыворотки было заменено Comfort Shield® на период 8 недель. Из данных 6 пациентов 2 прерывали их участие в исследовании, так как глазные капли Comfort Shield® не давали адекватного облегчения симптомов. Двое продолжали терапию глазными каплями Comfort Shield® в течение восьми недель исследования, но предпочитали возвращаться к их исходной терапии с использованием аутологичной сыворотки. Остальные двое пациентов предпочитали глазные капли Comfort Shield® относительно глазных капель на основе аутологичной сыворотки и решали использовать глазные капли Comfort Shield® за пределами данного исследования.

Пациенты, страдающие от тяжелого сухого кератита, демонстрируют значительные симптомы и обычно подвергались многоэтапному терапевтическому лечению, как описано в докладе по руководству и терапии TFOS DEWS II (см., в частности, фиг. 1 на стр. 608 и табл. 16 на странице 609). В исследовании NYLAN M включали только пациентов, страдающих от тяжелого сухого кератита, которые, кроме того, находились под стабильным лечением ко времени включения. Как указано выше, пациентов в данном исследовании рандомизировали в две группы: (а) контрольную группу и (б) группу Comfort Shield®. Контрольная группа продолжала их терапию, такую же, как и ко времени включения, тогда как в группе Comfort Shield® заменяли их заменитель слез, используемый ко времени включения, на глазные капли Comfort Shield®. В данном всеохватывающем контролируемом клиническом исследовании признаки и

симптомы сухого кератита оцениваются в исходный момент времени, через 4 недели и через 8 недель. Симптомы сухого кератита оценивали посредством применения индекса заболевания глазной поверхности (OSDI) с баллом OSDI, равным или большим 33, в качестве критерия включения (Baudouin C. et al., "Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm", Br J Ophthalmol., 2014 Sep; 98(9):1168-76, которая включается в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте).

В табл. 3 показано развитие симптомов с течением времени в интервале статистической оценки. После 8 недель лечения глазными каплями Comfort Shield® балл OSDI в среднем улучшался на 15,3 пункта, тогда как балл OSDI пациентов в контрольной группе улучшался только в среднем на 4,1 пункта. Данный результат поддерживает заключение о том, что глазные капли Comfort Shield® обеспечивают облегчение на стадии тяжелого сухого кератита, тогда как другие заменители слез не могут этого делать.

Таблица 3

	Контрольная группа (N = 32)		Группа Comfort Shield (N = 29)		Всего (N = 61)	
ПОСЕЩЕНИЕ В НЕДЕЛЮ 4	31		28		59	
Среднее (стандартное отклонение)	-7,3 (13,2)		-12,1 (21,2)		-9,6 (17,5)	
Медиана (межквартильный размах)	-6,6 (-13,3;0,0)		-6,3 (-20,4;0,9)		-6,3 (-16,7;0,0)	
[Мин. – Макс.]	[-34,1-25,8]		[-68,8-17,4]		[-68,8-25,8]	
Отсутствующие данные	1		1		2	
ПОСЕЩЕНИЕ В НЕДЕЛЮ 8	28		27		55	
Среднее (стандартное отклонение)	-4,1 (16,0)		-15,3 (25,9)		-9,6 (22,0)	
Медиана (межквартильный размах)	-3,2 (-13,5;3,8)		-12,5 (-30,0;1,7)		-5,3 (-18,8;2,3)	
[Мин. – Макс.]	[-43,0-40,9]		[-84,1-27,1]		[-84,1-40,9]	
Отсутствующие данные	4		2		6	

Данные предоставлены Coronis, GmbH, спонсором данного исследования.

Следует понимать то, что примеры и воплощения, описанные в данном документе, служат только для иллюстративных целей, и что разные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области и подлежат включению в пределы сущности и содержания данной заявки, и объема приложенной формулы изобретения. Кроме того, любые элементы или ограничения любого изобретения или его воплощения, раскрытого в данном документе, могут быть объединены с любым и/или всеми другими элементами или ограничениями (индивидуально или в любой комбинации), или любым другим изобретением или его воплощением, раскрытым в данном документе, и все такие комбинации рассматриваются в пределах объема данного изобретения без его ограничения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ ослабления или отсрочивания начала тяжелого заболевания глазной поверхности, включающий местное введение жидкости, содержащей высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, на глазную поверхность глаза субъекта-человека или субъекта-животного, не являющегося человеком, где указанная гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость более $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию менее 0,2% мас./об., и указанная жидкость не содержит другое биоактивное средство, а тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внешним стимулом, приводящим к нарушению гладкости и/или целостности глазной поверхности, медицинской терапией, кератоконусом, глазной хирургией, нехирургической травмой, ношением контактных линз, инфекцией, аллергенами, гаптенами, токсичными агентами или раздражающими веществами, или внутренним стимулом, гормональным нарушением, ревматическим заболеванием, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЕМТ) или аутоиммунным заболеванием.

2. Способ по п.1, в котором указанную жидкость вводят профилактически, до возникновения тяжелого заболевания глазной поверхности.

3. Способ по п.2, в котором на момент введения указанной жидкости субъект имеет заболевание глазной поверхности легкой или умеренной степени, и указанную жидкость вводят профилактически для предупреждения или отсрочивания развития заболевания глазной поверхности до состояния тяжелого заболевания глазной поверхности.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внешним стимулом, приводящим к нарушению гладкости и/или целостности глазной поверхности, медицинской терапией, глазной хирургией, нехирургической травмой, ношением контактных линз, инфекцией, аллергенами, гаптенами, токсичными агентами или раздражающими веществами.

5. Способ по любому из пп.1-3, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внутренним стимулом, гормональным нарушением, ревматическим заболеванием, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЕМТ) или аутоиммунным заболеванием.

6. Способ по любому из пп.1-3, в котором тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано раной глаза или глазной хирургией.

7. Набор, содержащий жидкость, содержащую высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, имеющую характеристическую вязкость более $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию менее $0,2\% \text{ мас./об.}$, причем указанная жидкость не содержит другое биоактивное средство, и одну или более чем одну бандажную контактную линзу, предназначенный для лечения тяжелого сухого кератита или тяжелого заболевания глазной поверхности, вызванного внешним стимулом, приводящим к нарушению гладкости и/или целостности глазной поверхности, медицинской терапией, глазной хирургией, нехирургической травмой, ношением контактных линз, инфекцией, аллергенами, гаптенами, токсичными агентами или раздражающими веществами, или внутренним стимулом, гормональным нарушением, кератоконусом, ревматическим заболеванием, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЕМТ) или аутоиммунным заболеванием.

8. Применение жидкости для уменьшения или отсрочивания начала тяжелого заболевания глазной поверхности, где указанная жидкость содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, имеющую характеристическую вязкость больше $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию меньше $0,2\% \text{ мас./об.}$, и при этом указанную жидкость вводят местно на глазную поверхность глаза субъекта-человека или субъекта-животного, не являющегося человеком, и указанная жидкость не содержит другое биоактивное средство, а тяжелое заболевание глазной поверхности вызвано внешним стимулом, приводящим к нарушению гладкости и/или целостности глазной поверхности, медицинской терапией, глазной хирургией, нехирургической травмой, ношением контактных линз, инфекцией, аллергенами, гаптенами, токсичными агентами или раздражающими веществами, или внутренним стимулом, гормональным нарушением, кератоконусом, ревматическим заболеванием, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЕМТ) или аутоиммунным заболеванием.

9. Способ по любому из пп.1-6, в котором указанная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу, по меньшей мере, 3 миллиона Дальтон.

10. Набор по п.7, в котором указанная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу, по меньшей мере, 3 миллиона Дальтон.

11. Применение по п.8, где указанная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу, по меньшей мере, 3 миллиона Дальтон.

12. Способ лечения тяжелого сухого кератита, включающий местное введение жидкости, содержащей высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, на глазную поверхность глаза субъекта-человека или субъекта-животного, не являющегося человеком, где указанная гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость более $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию менее $0,2\% \text{ мас./об.}$

13. Способ по п.12, в котором указанная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу, по меньшей мере, 3 миллиона Дальтон.

14. Способ по п.12 или 13, в котором указанная жидкость имеет рН 6,8-7,6; осмолярность, составляющую 240-330 мосмоль/кг; концентрацию хлорида натрия, составляющую 7,6-10,5 г/л; и буфер.

15. Способ по п.14, в котором буфер представляет собой фосфатный буфер с концентрацией, составляющей 1,0-1,4 ммоль/л.

16. Способ по любому из пп.12-15, в котором субъектом является человек.

17. Применение жидкости для лечения тяжелого сухого кератита, где указанная жидкость содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, имеющую характеристическую вязкость более $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$ и концентрацию менее $0,2\% \text{ мас./об.}$, и где указанную жидкость местно вводят на глазную поверхность глаза субъекта-человека или субъекта-животного, не являющегося человеком, имеющего тяжелый сухой кератит.

18. Применение по п.17, где указанная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу, по меньшей мере, 3 миллиона Дальтон.

19. Применение по п.17 или 18, где указанная жидкость имеет рН 6,8-7,6; осмолярность, составляющую 240-330 мосмоль/кг; концентрацию хлорида натрия, составляющую 7,6-10,5 г/л; и буфер.

20. Применение по п.19, где буфер представляет собой фосфатный буфер с концентрацией, составляющей 1,0-1,4 ммоль/л.

21. Применение по любому из пп.17-20, где субъектом является человек.

22. Применение по любому из пп.17-21, где указанная жидкость не содержит другое биоактивное средство.

23. Способ по любому из пп.12-16, в котором указанная жидкость не содержит другое биоактивное средство.

24. Набор по п.7, где набор предназначен для применения в лечении тяжелого сухого кератита.

