

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034963**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.04.13**

(21) Номер заявки  
**201590902**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.11.08**

(51) Int. Cl. *A61K 47/38* (2006.01)  
*A61K 31/58* (2006.01)  
*A61K 9/14* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)

---

### (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВА ЗАДНЕГО СЕГМЕНТА ГЛАЗА

---

(31) 61/724,144; 61/734,872; 61/745,237;  
61/773,124; 61/785,229; 61/819,388;  
61/873,660; 61/898,926

(32) 2012.11.08; 2012.12.07; 2012.12.21;  
2013.03.05; 2013.03.14; 2013.05.03;  
2013.09.04; 2013.11.01

(33) US

(43) 2016.02.29

(86) PCT/US2013/069156

(87) WO 2014/074823 2014.05.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**КЛИАСАЙД БАЙОМЕДИКАЛ, ИНК.**  
(US)

(72) Изобретатель:  
**Зарницын Владимир, Пател  
Самиркумар, Уайт Дэниел, Норона  
Гленн, Берк Брайан (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) US-A1-20100256597  
US-A1-20070202186  
WO-A1-2012125869  
US-B1-6378849

(57) Изобретение относится к способу лечения расстройства заднего сегмента глаза у человека, включающему введение через микроиглу эффективного количества лекарственного состава, содержащего ацетонид триамцинолона или триамцинолон, в супрахориональное пространство (СХП) глаза человека, нуждающегося в лечении указанного расстройства. Изобретение обеспечивает уменьшение частоты возникновения и/или тяжести клинического проявления ПХВ, испытываемого пациентом с ПХВ, получавшего лечение по способу, по сравнению с возникновением и/или тяжестью клинического проявления до лечения.

**B1****034963****034963****B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США регистрационный № 61/724144, поданной 8 ноября 2012 г.; предварительной заявки на патент США регистрационный № 61/734872, поданной 7 декабря 2012 г.; предварительной заявки на патент США регистрационный № 61/745237, поданной 21 декабря 2012 г.; предварительной заявки на патент США регистрационный № 61/773124, поданной 5 марта 2013 г.; предварительной заявки на патент США регистрационный № 61/785229, поданной 14 марта 2013 г.; предварительной заявки на патент США регистрационный № 61/819388, поданной 3 мая 2013 г.; предварительной заявки на патент США регистрационный № 61/873660, поданной 4 сентября 2013 г., и предварительной заявки на патент США регистрационный № 61/898926, поданной 1 ноября 2013 г.; и все указанные заявки во всей своей полноте и во всех целях вводятся в настоящее описание посредством ссылки.

### Предшествующий уровень техники

В общих чертах, настоящее изобретение относится к области глазной терапии, а более конкретно, к применению микроиглы для вливания жидкого лекарственного состава в глазную ткань в целях локальной доставки лекарственного средства.

Доставка лекарственного средства в глаза, а особенно доставка макромолекул и их доставка в задний сегмент глаза, является крайне сложной процедурой. Многие воспалительные и пролиферативные заболевания задней области глаза требуют длительного фармакологического лечения. Примерами таких заболеваний являются дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия и увеит. Кроме того, длительного фармакологического лечения также требуют многие хориоидальные расстройства, которые ассоциируются с воспалительными ответами, пролиферацией и неоваскуляризацией. Доставка эффективных доз лекарственного средства в задний сегмент глаза стандартными методами, такими как местное введение, которое является малоэффективным, а также системное введение, которое часто вызывает тяжелые побочные эффекты и при этом часто не достигает участка инфицирования, связаны с серьезными проблемами (Geroski & Edehauser, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 961-64 (2000)). Так, например, для лечения состояний, ассоциированных с повреждением внешней поверхности глаза или ткани (тканей) в передней части глаза, обычно используются глазные капли, однако глазные капли не могут проникать в глаз на уровне, необходимом для лечения различных заболеваний сетчатки и хориоидальных расстройств.

Сообщалось, что прямая инъекция в глаза с использованием стандартных игл и шприцов является эффективной, но ее проведение требует профессиональных навыков и может быть небезопасной (Maurice, J. Ocul. Pharmacol. Ther., 17:393-401 (2001)). Желательно также минимизировать число и/или частоту глазных инъекций, необходимых для доставки терапевтически эффективных количеств лекарственного средства в нужные участки глазных тканей.

Было проведено исследование супрахориоидального пространства (СХП) глаза, и его канюлирование было описано, как возможный способ доставки лекарственного средства; см., например, Olsen, et al., American J. Ophthalmology 142(5): 777-87 (Nov. 2006) и публикацию патентной заявки PCT № WO 2007/100745.

Поэтому было бы желательно разработать усовершенствованные, более безопасные и более эффективные способы прямой доставки терапевтических средств в ткани заднего сегмента глаза, например, для лечения расстройства заднего сегмента глаза. Также желательно разработать усовершенствованные, более безопасные и более эффективные способы прямой доставки терапевтических средств в СХП для лечения хориоидальных расстройств, например хориоидальных расстройств, ассоциированных с сосудистой патологией. Решение этих и других проблем является задачей настоящего изобретения.

### Описание сущности изобретения

В одном из своих аспектов, настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства заднего сегмента глаза, включающему введение через микроиглу эффективного количества лекарственного состава, содержащего ацетонид триамцинолона или триамцинолон, в супрахориоидальное пространство (СХП) глаза человека, нуждающегося в лечении указанного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство заднего сегмента глаза представляет собой воспаление глаз, увеит, окклюзию вены сетчатки, мокрую возрастную дегенерацию желтого пятна или диабетический отек желтого пятна. В конкретном варианте осуществления изобретения увеит представляет собой острый задний увеит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения микроигла имеет длину приблизительно от 500 до 1500 мкм.

В некоторых вариантах осуществления изобретения лекарственный состав содержит триамцинолон в виде суспензии микрочастиц или наночастиц. В конкретном варианте осуществления изобретения указанные микрочастицы имеют  $D_{50}=2$  мкм или менее.

В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство заднего сегмента глаза представляет собой диабетический отек желтого пятна, и при этом способ дополнительно включает введение второго лекарственного средства в глаз указанного субъекта, причем второе лекарственное средство содержит модулятор VEGF. В конкретном варианте осуществления изобретения модулятор VEGF представля-

ет собой антагонист VEGF.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антагонист VEGF выбран из антагониста киназы VEGF-рецептора, анти-VEGF антитела или его фрагмента, антитела против рецептора VEGF, анти-VEGF аптамера, низкомолекулярного антагониста VEGF, тиазолидиндиона, хинолина или сконструированного белка с анкириновыми повторами (DARPin). В конкретном варианте осуществления изобретения антагонист VEGF представляет афлиберцепт.

В некоторых вариантах осуществления изобретения второе лекарственное средство дополнительно содержит антагонист PDGF.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанное второе лекарственное средство вводят в супрахориоидальное пространство (СХП) глаза индивидуума. В одном из вариантов осуществления изобретения указанное второе лекарственное средство вводят в стекловидное тело. В одном из вариантов осуществления изобретения первое и второе лекарственное средство вводят индивидууму за один прием.

#### **Краткое описание графического материала**

На фиг. 1А-1D представлены поперечные сечения тканевых структур человеческого глаза. (1А) - глаз показан целиком и крупным планом показаны роговица (1В); склера (1С); глазная ткань без жидкости в супрахориоидальном пространстве или с жидкостью в супрахориоидальном пространстве (1D).

На фиг. 2 представлено поперечное сечение устройства "микроигла", содержащего полую микроиглу, находящуюся в продолговатом корпусе согласно одному из вариантов осуществления изобретения.

На фиг. 3 представлено поперечное сечение продолговатого корпуса устройства "микроигла", представленного на фиг. 2.

На фиг. 4 проиллюстрировано устройство "микроигла" согласно одному из вариантов осуществления изобретения.

На фиг. 5 проиллюстрировано устройство "микроигла" согласно одному из вариантов осуществления изобретения.

На фиг. 6А и 6В проиллюстрирован вариант способа доставки лекарственного средства в супрахориоидальное пространство глаза с помощью поллой микроиглы, где указанный способ включает введение поллой микроиглы в склеру и вливание жидкого лекарственного состава в супрахориоидальное пространство.

На фиг. 7А для сравнения показаны полая микроигла согласно одному из вариантов осуществления изобретения и концевая часть стандартной иглы для подкожных инъекций калибра 30. На фиг. 7В схематически показана акриловая форма, специально изготовленная так, чтобы она оптимально соответствовала всему глазу.

На фиг. 8А и 8В представлены полученные на микроскопе освещенные изображения сагиттального поперечного разреза глаза свиньи до и после вливания сульфорадамина соответственно.

На фиг. 9А-9Д представлены рентгеноскопические изображения криосрезов свиного глаза без вливания в супрахориоидальное пространство (9А); криосрезов кроличьего глаза после вливания 500-нм флуоресцентных частиц в аксиальной плоскости, которые были составлены вместе для получения панорамного вида (В); и криосрезов свиного глаза после вливания 500-нм флуоресцентных частиц в сагиттальном направлении, которые были составлены вместе для представления переднего и заднего пространства участка до введения и после введения в него микроиглы (9С); и криосрезов человеческого глаза после вливания 500-нм флуоресцентных частиц в сагиттальном направлении, которые были составлены вместе для представления переднего и заднего пространства участка до введения и после введения в него микроиглы (9Д). На вставках фиг. 9В-9Д даны увеличенные изображения участка введения микроиглы.

На фиг. 10А и 10В представлены микроизображения, полученные с помощью компьютерной томографии и иллюстрирующие распределение по окружности 1-мкм контрастных частиц, введенных путем вливания в супрахориоидальное пространство глаза свиньи, где на 10А дано изображение поперечного сечения, а на 10В дана трехмерная реконструкция изображения поперечного сечения.

На фиг. 11А-11Д представлены графики, иллюстрирующие влияние давления при вливании и длины микроиглы на показатель эффективности доставки 20-нм частиц (1А), 100-нм частиц (11В), 500-нм частиц (11С) и 1000-нм частиц (11Д) в супрахориоидальное пространство свиного глаза.

На фиг. 12А и 12В представлены флуороскопические изображения криосреза свиного глаза после вливания 20-нм частиц (12А) и 1000-нм частиц (12В) в сагиттальном направлении, и эти изображения были составлены вместе для представления переднего и заднего пространства участка введения микроиглы. На вставках фиг. 12А и 12В даны увеличенные изображения участка введения микроиглы.

На фиг. 13А и 13В представлены графики, иллюстрирующие влияние внутриглазного давления и длины микроиглы на показатель эффективности доставки 1000-нм частиц в супрахориоидальное пространство для имитации внутриглазного давления 18 мм рт. ст. (13А) и 36 мм рт. ст. (13В).

На фиг. 14 представлена одномерная кривая визуального сканирования кроличьих глаз, взятых после инъекции натрий-флуоресцеина в супрахориоидальное пространство, где на оси Х указано положение в глазу от задней части (0) до передней части (160), а на оси Y показана интенсивность флуоресценции в этом положении.

На фиг. 15 представлен график, иллюстрирующий скорость выведения натрий-флуоресцеина из супрахориоидального пространства в зависимости от времени.

На фиг. 16 представлен график, иллюстрирующий скорость выведения 20-нм частиц из супрахориоидального пространства в зависимости от времени.

На фиг. 17 представлен график, иллюстрирующий скорость выведения 500-нм частиц из супрахориоидального пространства в зависимости от времени.

На фиг. 18 представлена блок-схема осуществления способа введения лекарственного средства в глаза согласно одному из вариантов осуществления изобретения.

На фиг. 19А представлен график, где показана зависимость количества триамцинолона (ТА), удерживаемого в заднем сегменте глаза, от времени после введения (кружки - инъекция в СХП, ромбы - интравитреальная инъекция).

На фиг. 19В представлены графики, иллюстрирующие повышение уровня удерживания триамцинолона (ТА) в хориоидальной оболочке и в сетчатке, введенного в СХП (внизу), по сравнению с уровнем удерживания ТА, введенного интравитреально (вверху).

На фиг. 19С, вверху, представлен график, иллюстрирующий отношение количества триамцинолона (ТА) в хрусталике глаза к количеству ТА в заднем сегменте глаза (в хориоидальной оболочке) в зависимости от времени после введения. На фиг. 19С, внизу, представлен график, иллюстрирующий отношение количества ТА в хрусталике глаза к количеству ТА в заднем сегменте глаза (в сетчатке) в зависимости от времени после введения (дни).

На фиг. 20А представлен график, иллюстрирующий зависимость внутриглазного давления (ВГД, мм рт. ст.) в глазах кроликов от времени после введения ТА. Кроликам делали инъекцию носителя, 3,2 или 5,2 мг ТА на день исследования 0.

На фиг. 20В представлено изображение поперечного сечения кроличьего глаза после инъекции 3,2 мг триамцинолона (слева) или носителя (справа) в супрахориоидальное пространство.

На фиг. 20С представлены графики, иллюстрирующие зависимость концентрации ТА в плазме (нг/мл) после введения ТА в СХП кроличьего глаза от времени после введения ТА.

На фиг. 20D представлен график, иллюстрирующий удерживание триамцинолона (ТА) (мкг ТА/г ткани) в различных тканях после его введения в СХП. Наибольшее количество лекарственного средства удерживалось в тканях заднего сегмента глаза (в хориоидальной оболочке, сетчатке); причем меньшее количество удерживалось в передних сегментах глаза (в хрусталике, в стекловидной жидкости).

На фиг. 20Е представлен график, иллюстрирующий зависимость количества триамцинолона (ТА) (мкг) в склере и в хориоидальной оболочке от времени после введения ТА.

На фиг. 20F представлен график, иллюстрирующий зависимость количества триамцинолона (ТА) (мкг) в сетчатке от времени после введения ТА.

На фиг. 21А представлен график, иллюстрирующий кумулятивные оценки по шкале МакДональда-Шеддека для глаз, обработанных носителем (слева), 4 мг триамцинолона (ТА), введенного в СХП (в середине), или 4 мг триамцинолона, введенного интравитреально (справа) в зависимости от времени после его введения, и от времени после введения ЛПС-токсина. Оценки по шкале МакДональда-представляют модель заднего увеита.

На фиг. 21В представлены репрезентативные фотографии глазного дна, на которых проиллюстрирован эффект триамцинолона (ТА), вводимого в СХП или в стекловидное тело кроликам NZW (новозеландским белым кроликам) с моделью заднего увеита.

На фиг. 21С представлен график, иллюстрирующий общую тяжесть воспаления у кроликов NZW, оцененную с помощью гистологического анализа в конечной временной точке. Были проанализированы следующие ткани: ресничных отростков, склеры-хориоидальной оболочки, стекловидного тела, сетчатки и зрительного нерва (по шкале 0-4, максимальная оценка=20).

На фиг. 21D представлен график, иллюстрирующий внутриглазное давление (мм рт. ст.) у кроликов NZW в ответ на интравитреальное введение ТА или введение ТА в СХП.

На фиг. 22А представлен график, иллюстрирующий средние оценки Хэкетта/МакДональда для свинных глаз, в которые были введены (i) липополисахаридный (ЛПС) токсин, а затем носитель (слева); (ii) ЛПС-токсин, а затем 2 мг триамцинолона в СХП (в середине); или (iii) сбалансированный солевой раствор, а затем носитель. Обработка СХП триамцинолоном (ТА) в дозе 2 мг приводила к значительному снижению воспалительного ответа в глазах свиней с моделью свиного увеита.

На фиг. 22В представлен график, иллюстрирующий средние кумулятивные оценки Хэкетта/МакДональда для свинных глаз, в которые были введены (i) липополисахаридный (ЛПС) токсин, а затем носитель; (ii) ЛПС-токсин, а затем 2 мг триамцинолона (ТА) в СХП; (iii) ЛПС-токсин, а затем 2 мг триамцинолона интравитреально; или (iv) ЛПС-токсин, а затем 0,2 мг триамцинолона в СХП. Снижение воспаления наблюдалось через 3 дня после введения дозы ТА в СХП, которая составляла 10% от требуемой дозы ТА, вводимой интравитреально.

На фиг. 23 представлен график, иллюстрирующий среднюю ( $\pm$  стандартное отклонение) кумулятивную оценку воспаления глаз животных, которым вводили токсин или не вводили токсин, а затем вводили низкие или высокие дозы ТА в СХП или интравитреально. Средняя оценка воспаления глаз после



введения ТА в СХП была ниже, чем оценка воспаления глаз, в которые интравитреально вводили ТА через один, два и три дня после обработки.

Представлена средняя ( $\pm$  ср. кв. откл.) кумулятивная оценка воспаления глаз при индуцировании увеита (то есть путем введения токсина) (день -1) и во время введения лекарственного средства (день 0). В супрахориоидальное пространство (СХП) или в стекловидное тело (IVT) глаза вводили 0,2 мг (низкая доза) или 2,0 мг (высокая доза) ацетонида триамцинолона (ТА) и проводили офтальмическую оценку через 1, 2 и 3 дня после обработки. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 1 была значительно ниже, чем для групп 2-6 на день 0 (критерий Уилкоксона;  $P < 0,028$ ). b. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 2 была значительно выше, чем для групп 1, 3, 4, 5 и 6 на день 1 (критерий Уилкоксона;  $P < 0,028$ ). c. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 5 была значительно выше, чем для групп 1, 3, 4 и 6 на день 1 (критерий Уилкоксона;  $P < 0,029$ ). d. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 6 была значительно выше, чем для группы 1 на день 1 (критерий Уилкоксона;  $P = 0,02$ ). e. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 2 была значительно выше, чем для групп 1, 3, 4 и 6 на день 2 (критерий Уилкоксона;  $P < 0,028$ ). f. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 5 была значительно выше, чем для групп 1 и 3 на день 2 (критерий Уилкоксона;  $P < 0,042$ ). g. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 6 была значительно выше, чем для группы 1 на день 2 (критерий Уилкоксона;  $P = 0,028$ ). h. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 2 была значительно выше, чем для групп 1, 3, 4, 5 и 6 на день 3 (критерий Уилкоксона;  $P < 0,02$ ). i. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 5 была значительно выше, чем для групп 1 и 6 на день 3 (критерий Уилкоксона;  $P < 0,047$ ). j. Средняя кумулятивная оценка воспаления для группы 6 была значительно выше, чем для группы 1 на день 3 (критерий Уилкоксона;  $P = 0,018$ ). G1=группа 1; G2=группа 2; G3=группа 3; G4=группа 4; G5=группа 5; G6=группа 6.

На фиг. 24 представлен график, иллюстрирующий среднее внутриглазное давление в глазах животных, которым вводили или не вводили токсин на день -1, а затем вводили низкие или высокие дозы ТА в СХП или в стекловидное тело на день 0. На этом чертеже показано среднее ( $\pm$  ср. кв. откл.) внутриглазное давление (ВГД) в глазах свиней перед индуцированием увеита (день -1) и во время введения лекарственного средства (день 0) в супрахориоидальное пространство (СХП) или в стекловидное тело (IVT) путем инъекций 0,2 мг (низкая доза) или 2,0 мг (высокая доза) ацетонида триамцинолона (ТА). ВГД измеряли через 1, 3, 6 ч, 1, 2 и 3 дня после обработки. ВГД у группы 1 было значительно выше, чем у группы 2 через 1 и 3 ч после инъекций ( $P = 0,01$ ;  $0,04$ ).

На фиг. 25А, В представлены широкопольные изображения глазного дна у животных, которым вводили или не вводили токсин, а затем вводили низкие или высокие дозы ТА в СХП или интравитреально. Широкопольные изображения глазного дна были получены непосредственно перед инъекцией липополисахарида (ЛПС) на день -1, непосредственно перед инъекцией носителя, 0,2 мг (низкая доза) или 2,0 мг (высокая доза) ацетонида триамцинолона на день 0 и через 3 дня после обработки. Глаза животных группы 1, в которые были введены инъекции сбалансированного солевого раствора и носителя, были здоровыми на вид. Значительное помутнение заднего сегмента глаза наблюдалось через 24 ч после инъекции ЛПС в глазах всех животных, за исключением животных группы 1. Глаза, обработанные низкими и высокими дозами (мг) ТА, вводимыми в СХП, и высокими дозами ТА, вводимыми в стекловидное тело, на изображениях глазного дна имели почти такой же вид, как и до обработки, а интравитреальная обработка низкими дозами ТА давала изображения лишь с небольшими улучшениями по сравнению с изображением глаз, обработанных только носителем. В глазах, в которые интравитреально вводили инъекции 2,0 мг ТА, наблюдалось сплошное крупное депо ТА (показано стрелкой), видимое в центральном стекловидном теле.

На фиг. 26 представлены данные гистопатологического анализа глаз через три дня после интравитреальной инъекции сбалансированного солевого раствора (BSS) или 100 нг липополисахарида (ЛПС) и через 72 ч после введения носителя, 0,2 мг ТА или 2,0 мг ТА в СХП или интравитреально. Ни в одном из оцениваемых глаз гистопатологический анализ не выявил каких-либо значительных тканевых, структурных или токсикологических изменений. Гистопатологический анализ глаз был проведен через 3 дня после интравитреальной (IVT) инъекции сбалансированного солевого раствора (BSS) или 100 нг липополисахарида (ЛПС) и через 72 ч после введения носителя, 0,2 мг ацетонида триамцинолона (низкой дозы ТА) или 2,0 мг ацетонида триамцинолона (высокой дозы ТА) в супрахориоидальное пространство (СХП) или в стекловидное тело (IVT). Показано также окрашивание гематоксилином и эозином.

А. Передний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции BSS и инъекции носителя в СХП (группа 1). Масштабная шкала: 1 мм.

В. Задний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции BSS и инъекции носителя в СХП (группа 1). Масштабная шкала: 200 мкм.

С. Передний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и инъекции носителя в СХП (группа 2). Масштабная шкала: 1 мм.

Д. Задний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и инъекции носителя в СХП (группа 2). Масштабная шкала: 200 мкм.

Е. Передний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и инъекции низких доз ТА в

СХП (группа 3). Масштабная шкала: 1 мм.

Ф. Задний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и инъекции низких доз ТА в СХП (группа 3). Масштабная шкала: 200 мкм.

Г. Передний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и инъекции высоких доз ТА в СХП (группа 4). Масштабная шкала: 1 мм.

Н. Передний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и инъекции высоких доз ТА в СХП (группа 4). Стрелками показано присутствие ТА в СХП. Масштабная шкала: 200 мкм.

И. Передний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и инъекции низких доз ТА (группа 5). Масштабная шкала: 1 мм.

Ж. Задний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и IVT-инъекции низких доз ТА (группа 5). Масштабная шкала: 200 мкм.

К. Передний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и IVT-инъекции высоких доз ТА (группа 6). Масштабная шкала: 1 мм.

Л. Задний сегмент глаза, в который вводили IVT-инъекции ЛПС и инъекции высоких доз ТА (группа 6). Масштабная шкала: 200 мкм.

На фиг. 27 указаны средние гистопатологические оценки воспаления глаз в переднем и заднем сегментах через 4 дня после интравитреальной (IVT) инъекции сбалансированного солевого раствора (BSS) или 100 нг липополисахарида (ЛПС) и через 3 дня после введения носителя - 0,2 мг ацетонида триамцинолона (низкой дозы ТА) или 2,0 мг ацетонида триамцинолона (высокой дозы ТА) в супрахориоидальное пространство (СХП) или в стекловидное тело (IVT). а. Средняя гистологическая оценка воспаления у группы 1 была значительно ниже, чем у групп 2-6 ( $P<0,04$ ). б. Средняя гистологическая оценка воспаления у группы 5 была значительно выше, чем у групп 4-6 ( $P<0,04$ ). с. Средняя гистологическая оценка воспаления у группы 4 была значительно ниже, чем у групп 2, 5 и 6 ( $P<0,04$ ). d. Средняя гистологическая оценка воспаления у группы 6 была значительно ниже, чем у группы 2 ( $P=0,018$ ).

На фиг. 28 указано среднее число клеток во внутриглазной жидкости (АН) и в жидкости стекловидного тела (ВН) через 3 дня после интравитреальной (IVT) инъекции сбалансированного солевого раствора (BSS) или 100 нг липополисахарида (ЛПС) и через 72 ч после введения носителя - 0,2 мг ацетонида триамцинолона (низкой дозы ТА) или 2,0 мг ацетонида триамцинолона (высокой дозы ТА) в супрахориоидальное пространство (СХП) или в стекловидное тело (IVT). а. Среднее число клеток у группы 2 было значительно выше, чем у групп 1, 3, 4, 5 и 6 ( $P<0,002$ ). б. Среднее число клеток у группы 5 было значительно выше, чем у группы 1 ( $P<0,002$ ). с. Среднее число клеток у группы 6 было значительно выше, чем у группы 1 ( $P<0,002$ ). d. Среднее число клеток у группы 3 было значительно выше, чем у групп 1 и 4 ( $P<0,048$ ). е. Среднее число клеток у группы 5 было значительно выше, чем у групп 1 и 4 ( $P<0,034$ ).

На фиг. 29 представлен график, иллюстрирующий концентрацию триамцинолона (ТА) в плазме после его введения в СХП или в стекловидное тело (IVT).

На фиг. 30 представлены изображения, полученные с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), которую проводили пациенту номер 3 перед инъекций (левое изображение) и через 56 дней после инъекции (правое изображение) бевацизумаба в супрахориоидальное пространство. При этом может наблюдаться снижение потока интравитреальной жидкости.

На фиг. 31 представлен график, на котором показано внутриглазное давление (ВГД) после введения 4 мг (40 мг/мл) ТА или носителя в СХП.

На фиг. 32 представлен график, на котором показана толщина центральной роговицы на день 1 и день 90 после введения 4 мг (40 мг/мл) ТА или носителя в СХП.

На фиг. 33 представлен график, на котором указана концентрация ТА в плазме в зависимости от времени после введения 4 мг (40 мг/мл) ТА в СХП.

### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам, устройствам и лекарственным составам, применяемым для лечения расстройств заднего сегмента глаза и хориоидальных расстройств у человека, нуждающегося в таком лечении. Рассматриваемые здесь способы, устройства и составы позволяют осуществлять эффективную доставку лекарственного средства в задний сегмент для лечения расстройств заднего сегмента глаза и хориоидальных расстройств, и такие способы устройства и составы имеют в основном следующие характеристики: (1) указанные способы представляют собой нехирургические способы, а поэтому они имеют минимальную инвазивность и являются почти безопасными; (2) указанные лекарственные составы обеспечивают эффективную доставку в задний сегмент глаза и/или в супрахориоидальное пространство (СХП) глаза, но при этом их доставка в передний сегмент или в другие области глаза является ограниченной; (3) указанные способы и составы обеспечивают пролонгированную и/или регулирующую доставку лекарственного средства; (4) указанные способы и устройства должны быть удобными для пациента. Нехирургические способы доставки в СХП, устройства, используемые для осуществления этих способов, и лекарственные составы для доставки в СХП, описанные в настоящей заявке, удовлетворяют вышеописанным требованиям.

Используемый здесь термин "нехирургические" способы доставки лекарственного средства в глаза означает способы доставки лекарственного средства, которые не требуют проведения общей анестезии

и/или ретробульбарной анестезии (также называемой ретробульбарной блокадой). Альтернативно или дополнительно, "нехирургический" способ доставки лекарственного средства в глаза осуществляют с использованием инструмента, имеющего диаметр 28 калибра или менее. Альтернативно или дополнительно, указанные "нехирургические" способы доставки лекарственного средства в глаза не требуют использования направляющего механического устройства, которое обычно применяется для доставки лекарственного средства в глаза посредством шунта или канюли.

Описанные здесь нехирургические способы лечения расстройства заднего сегмента глаза и хориоидального расстройства являются особенно подходящими для локальной доставки лекарственных средств в заднюю область глаза, например в ретинохориоидальную ткань, в желтое пятно, в пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) и зрительный нерв заднего сегмента глаза. В другом варианте осуществления изобретения рассматриваемые здесь нехирургические способы и микроиглы могут быть применены для нацеленной доставки лекарственного средства в конкретные ткани заднего сегмента глаза или задней области глаза или в окружающую их ткань. В одном из вариантов осуществления изобретения описанные здесь способы обеспечивают нацеленную доставку лекарственного средства в склеру, в хориоидальную оболочку, в мембрану Браха, в пигментный эпителий сетчатки, в субретиальное пространство, в сетчатку, в желтое пятно, в диск зрительного нерва, в зрительный нерв, в ресничное тело, в трабекулярную сетчатую структуру, во внутриглазную жидкость, в стекловидную жидкость и/или в другую ткань глаза или в окружающую ткань глаза человека, нуждающегося в лечении. В одном из вариантов осуществления изобретения описанные здесь способы и микроиглы могут быть применены для нацеленной доставки лекарственного средства в конкретные ткани заднего сегмента глаза или области заднего сегмента глаза или в окружающую ткань.

В одном из вариантов описанных здесь способов нехирургическая доставка лекарственного средства, например противовоспалительного лекарственного средства (например, триамцинолона), модулятора васкулярного эндотелиального фактора роста (например, антагониста VEGF), антагониста тромбоцитарного фактора роста (PDGF), в супрахориоидальное пространство для лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства достигается путем введения микроиглы в глаз пациента, например в склеру, и инъекции или вливания лекарственного состава с помощью микроиглы, введенной в супрахориоидальное пространство глаза. В одном из вариантов осуществления изобретения эффективное количество лекарственного средства, вводимого в СХП, дает лучший терапевтический эффект по сравнению с терапевтическим эффектом лекарственного средства, вводимого интравитреально, местно, вовнутрь камеры, парентерально или перорально в идентичной дозе. В одном из вариантов осуществления изобретения описанные здесь способы доставки лекарственного средства с помощью микроиглы позволяют вводить лекарственное средство точно в СХП для последующей локальной доставки в расположенные поблизости ткани заднего сегмента глаза пациента, нуждающегося в лечении. Лекарственное средство может высвобождаться в глазные ткани из вливаемого объема (или, например, из микрочастиц или наночастиц, присутствующих в лекарственном составе) в течение длительного периода времени, например в течение нескольких часов, дней, недель или месяцев после нехирургического введения лекарственного средства. Такое введение может преимущественно обеспечивать более высокую биологическую доступность лекарственного средства, например, по сравнению с местным нанесением лекарственного состава на поверхность глазных тканей, или более высокую биологическую доступность по сравнению с пероральным, парентеральным или интравитреальным введением лекарственного средства в той же дозе.

Что касается описанных здесь способов и устройств "микроигла", то способы доставки лекарственного средства в СХП преимущественно обеспечивают точную регуляцию глубины введения в глазную ткань, то есть путем введения кончика микроиглы в глаз таким образом, чтобы лекарственный состав высвобождался в супрахориоидальное пространство, а в некоторых вариантах осуществления изобретения - в ткани заднего сегмента глаза, окружающие СХП. В одном из вариантов осуществления изобретения микроиглу вводят в склеру глаза. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственное средство поступает в СХП, но при этом микроигла не контактирует с подлежащими тканями, такими как хориоидальные ткани и ткани сетчатки.

В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы позволяют доставлять лекарственное средство в супрахориоидальное пространство и обеспечивают доступ этого лекарственного средства в ткани заднего сегмента глаза, что не может быть достигнуто путем местной доставки, парентерального введения, введения вовнутрь камеры или в стекловидное тело. Поскольку рассматриваемые здесь способы обеспечивают доставку лекарственного средства в ткань заднего сегмента глаза для лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, то доза лекарственного средства, вводимого в супрахориоидальное пространство, которая является достаточной для достижения терапевтического ответа у человека, подвергаемого лечению рассматриваемыми здесь способами, должна быть меньше, чем доза лекарственного средства, вводимого интравитреально, местно, парентерально или перорально, которая является достаточной для вырабатывания такого же или почти такого же терапевтического ответа. В одном из вариантов осуществления изобретения описанные здесь способы доставки в СХП позволяют снизить дозу лекарственного средства для лечения расстройства заднего сег-

мента глаза или лекарственного средства для лечения хориоидального расстройства, по сравнению с дозой лекарственного средства, вводимого интравитреально, местно, вовнутрь камеры, парентерально или перорально, которая является достаточной для вырабатывания такого же или почти такого же терапевтического ответа. В другом варианте осуществления изобретения доза лекарственного средства, вводимого в супрахориоидальное пространство, которая является достаточной для вырабатывания терапевтического ответа, на 75% или менее, или на 50% или менее, или на 25% или менее ниже, чем доза лекарственного средства, вводимого интравитреально, местно, парентерально или перорально, которая является достаточной для вырабатывания терапевтического ответа. В одном из вариантов осуществления изобретения терапевтический ответ означает снижение тяжести симптоматических/клинических манифестаций расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства у пациента, проходящего курс лечения, или снижение числа симптомов/клинических манифестаций расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства у пациента, проходящего курс лечения.

Используемый здесь термин "супрахориоидальное пространство" является синонимом терминов "супрахориоидальный", СХП, "супрахориоид" и "супрахориоидит" и относится к свободному пространству в области глаза, находящемуся между склерой и хориоидальной оболочкой. Эта область, главным образом, состоит из плотно упакованных слоев длинных пигментированных отростков, отходящих от каждой из двух прилежащих тканей, однако это пространство может образовываться в данной области в результате формирования жидкости или другого вещества в супрахориоидальном пространстве и в прилежащих тканях. Для специалиста в данной области очевидно, что супрахориоидальное пространство часто увеличивается за счет образования жидкости при некоторых патологических состояниях глаза или в результате травм или хирургического вмешательства. Однако в описании настоящего изобретения предусматривается, что указанная жидкость образуется в результате вливания лекарственного состава в супрахориоидальную оболочку, что приводит к формированию супрахориоидального пространства (которое заполнено лекарственным составом). Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что область СХП служит в качестве пути для увеосклерального выхода (то есть природного процесса, обеспечивающего выход глазной жидкости из одной области глаза в другую область глаза) и образует реальное пространство в случае отслоения хориоидальной оболочки от склеры.

Используемые здесь термины "глазная ткань" и "глаз" 10 включают передний сегмент 12 глаза (то есть часть глаза перед хрусталиком) и задний сегмент 14 глаза (то есть часть глаза за хрусталиком), как показано на фиг. 1А. Передний сегмент 12 связан с роговицей 16 и хрусталиком 18, а задний сегмент 14 связан со склерой 20 и хрусталиком 18. Передний сегмент 12 также подразделяется на переднюю камеру 22, расположенную между радужкой 24 и роговицей 16, и заднюю камеру 26, расположенную между хрусталиком 18 и радужкой 24. Открытая часть склеры 20 на переднем сегменте 12 глаза защищена прозрачной оболочкой, называемой конъюнктивой (не показана). Под склерой 20 находится хориоидальная оболочка 28 и сетчатка 27, которые имеют общую ретинохориоидальную ткань. Рыхлая соединительная ткань или свободное пространство между хориоидальной оболочкой 28 и склерой 20 называется супрахориоидальным пространством (СХП) (не показано). На фиг. 1В показана роговица 16, которая состоит из эпителия 30, слоя Боумана 32, стромы 34, десцеметовой оболочки 36 и эндотелия 38. На фиг. 1С и 1D показаны склера 20 с окружающей ее теноновой капсулой 40 или конъюнктивой 41, супрахориоидальное пространство 42, хориоидальная оболочка 28 и сетчатка 27, как с жидкостью, так и без жидкости в супрахориоидальном пространстве соответственно.

В одном из вариантов осуществления изобретения описанные здесь способы, рассматриваемые в настоящей заявке, осуществляют с использованием полый или сплошной микроиглы, например ригидной микроиглы. Используемый здесь термин "микроигла" означает трубчатый корпус, имеющий основание, стержень и концевую часть, подходящий для введения в склеру и другие глазные ткани, и размеры, подходящие для минимально инвазивного введения и для вливания лекарственного состава, описанного в настоящей заявке. То есть такая микроигла имеет длину или эффективную длину, не превышающую приблизительно 2000 мкм, и диаметр, не превышающий приблизительно 600 мкм. Термин "длина" и "эффективная длина" микроиглы включает длину стержня микроиглы и высоту скола.

Используемый здесь термин "полый" означает один прямой канал, проходящий по центру микроиглы, а также множество каналов, то есть каналов, которые определяют как совокупность путей, проходящих через микроиглы, имеющие множество входных и выпускных отверстий, а также пересекающиеся каналы или сеть. То есть полая микроигла имеет структуру, которая включает одну или несколько непрерывных дорожек, идущих от основания корпуса микроиглы до выхода (выпускного отверстия) из этого корпуса и/или до кончика микроиглы, находящегося на определенном расстоянии от основания.

На фиг. 2-5 проиллюстрированы репрезентативные варианты устройств микроиглы. В одном из вариантов осуществления изобретения проиллюстрированном на фиг. 2-3, устройство микроиглы 110 включает полую микроиглу 114, имеющую полый канал 140, через который жидкий лекарственный состав (не показан) может проходить в глаз, или через который биологическая жидкость может удаляться из глаза. Микроигла включает проксимальную часть 116 и концевую часть 118. Микроигла 114 может простираться от основания, включая, например, продолговатый корпус 112, имеющий дистальный конец, от которого отходит проксимальная часть 116 и концевая часть 118 микроиглы. Продолговатый корпус

может также включать средство для защиты базовой части 111 микроиглы, находящейся за дистальным концом основания 112, такое как винт или штифт. Репрезентативный вариант продолговатого корпуса 112 для защиты микроиглы проиллюстрирован на фиг. 3, и включает часть типа колпачка 113 и базовую часть 115, имеющую проходящий через нее полый канал 117. При этом, желательно, чтобы эта колпачковая часть 113 и базовая часть 115 продолговатого корпуса 112 содержали устройство для ручной корректировки длины иглы (то есть проксимальной части и концевой части микроиглы, простирающихся от основания 112), выступающее от колпачковой части продолговатого корпуса. Такое устройство включает, например, резьбу 119, посредством которой колпачковая часть 113 может ввинчиваться в основание и отвинчиваться от основания 115 продолговатого корпуса. В репрезентативном варианте осуществления изобретения, представленном на фиг. 4, основание 115 продолговатого корпуса может быть функционально присоединено к приводу 120 для регулируемого вливания жидкого лекарственного состава через микроиглу в супрахориональное пространство.

Устройство "микроигла" может также содержать резервуар для заполнения жидким лекарственным составом, например раствором или суспензией, и резервуар для лекарственного средства, функционально подсоединенный к каналу микроиглы в месте, находящемся на расстоянии от концевой части микроиглы. Этот резервуар для жидкости может составлять единое целое с микроиглой или единое целое с продолговатым корпусом либо он может быть отделен от микроиглы и продолговатого корпуса.

Микроигла может быть изготовлена/сконструирована из различных биологически совместимых материалов, включая металлы, стекло, полупроводники, керамику или полимеры. Примерами подходящих металлов являются нержавеющая сталь, золото, титан, никель, железо, олово, хром, медь и их сплавы фармацевтического качества. Полимер может быть биологически разлагаемым или биологически неразлагаемым. Примерами подходящих биологически совместимых и биологически разлагаемых полимеров являются полилактиды, полигликолиды, сополимеры полилактида и гликолида (PLGA), полиангидриды, полиортоэфиры, сополимеры простого и сложного эфира, поликапролактоны, сополимеры амидов сложного эфира, полимер масляной кислоты, полимер валериановой кислоты, полиуретаны и их сополимеры и смеси. Репрезентативными биологически неразлагаемыми полимерами являются различные термопластики или другие полимерные структурированные полимерные материалы, известные специалистам в области изготовления медицинских устройств. Примерами являются нейлоны, полиэферы, поликарбонаты, полиакрилаты, полимеры этилен-винилацетатов и другие ацилзамещенные ацетаты целлюлозы; неразлагаемые полиуретаны, полистиролы, поливинилхлорид, поливинилфторид, поливинилимидазол, полиолефины на основе хлорсульфоната, полиэтиленоксид и их смеси и сополимеры. Микроиглы из биологически разлагаемых полимеров будут обеспечивать более высокий уровень безопасности, чем микроиглы из биологически неразлагаемых полимеров, то есть такие микроиглы из биологически разлагаемых полимеров являются, по существу, безопасными, даже если оторвавшиеся от них частицы случайно попадут в глазную ткань.

Микроигла может быть изготовлена различными методами, известными специалистам или описанными ниже в примерах. В одном из вариантов осуществления изобретения полую микроиглу изготавливают с использованием лазера или аналогичного оптического источника энергии. В одном из примеров микроканюля может быть разрезана лазером для получения микроиглы нужной длины. Лазер может быть также использован для создания одного или множества концевых отверстий определенной формы. На одной микроканюле могут быть сделаны один или несколько разрезов для формирования нужной структуры микроиглы. В одном из примеров микроканюля может быть изготовлена из металла, такого как нержавеющая сталь, и разрезана лазером, работающим на длине волны в инфракрасной области спектра (например, приблизительно от 0,7 до 300 мкм). Дополнительная финишная обработка может быть осуществлена с применением техники металлической электрополировки, известной специалистам в данной области. В другом варианте осуществления изобретения нужная длина микроиглы и необязательный скос достигаются методом физической шлифовки, который, например, может включать шлифовку металлической канюли путем обработки поверхности канюли абразивом. Процесс изготовления может также включать тонкую шлифовку, струйную обработку микросферами и ультразвуковую очистку до достижения нужной и точной формы концевой части микроиглы.

Более подробное описание возможных способов изготовления микроиглы приводится, например, в публикации заявки на патент США № 2006/0086689, в публикации заявки на патент США № 2006/0084942, в публикации заявки на патент США № 2005/0209565, в публикации заявки на патент США № 2002/0082543, в патенте США № 6334856, в патенте США № 6611707, в патенте США № 6743211, которые во всей своей полноте и во всех целях вводятся в настоящее описание посредством ссылки.

Рассматриваемые здесь способы и устройства позволяют осуществлять доставку лекарственного средства в супрахориональное пространство минимально инвазивным нехирургическим способом, который является более эффективным, чем другой нехирургический способ (осуществляемый, например, с помощью стандартной иглы) и хирургический способ. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы осуществляют с использованием одной или более микроигл. В одном из вариантов осуществления изобретения микроиглы вставляют в глаз, например в скле-

ру, перпендикулярно или под углом приблизительно 80-100°, в результате чего для проникновения в супрахориоидальное пространство микроигле требуется пройти короткое расстояние. В отличие от этого, стандартные длинные иглы или канюли, для достижения ими супрахориоидального пространства, должны быть введены под наклоном, а для этого им потребуется пройти более длинное расстояние через склеру и другие глазные ткани, что повышает инвазивность данного способа, удлиняет путь иглы и повышает риск инфицирования и/или разрыва сосудов. При использовании таких длинных игл, в отличие от описанной здесь микроиглы, уменьшается возможность точно регулировать глубину введения.

В одном из вариантов осуществления изобретения микроигла представляет собой часть системы из двух или более микроигл, то есть указанный способ также включает введение по меньшей мере второй микроиглы в склеру, не допуская ее прохождения через склеру. В одном из вариантов осуществления изобретения при введении в глазную ткань системы из двух или более микроигл, лекарственные составы, находящиеся в каждой из двух или более микроигл, могут быть одинаковыми или могут отличаться друг от друга по типу, составу, объему/количеству лекарственного средства или по комбинации этих параметров. В одном случае, с помощью одной или более микроигл могут быть введены лекарственные составы различных типов. Так, например, введение второй полую микроиглы, содержащей второй лекарственный состав, в глазную ткань позволяет осуществлять доставку второго лекарственного состава в глазную ткань.

В другом варианте осуществления изобретения описанные здесь микроиглы были адаптированы для удаления веществ, таких как жидкость, ткань или молекулярный образец, из глаза.

Однако для специалиста в данной области очевидно, что вместо описанных здесь способов доставки или в комбинации с этими способами могут быть применены микроиглы других типов (например, сплошные микроиглы) и другие способы доставки лекарственного состава в супрахориоидальное пространство и ткани заднего сегмента глаза. Неограничивающими примерами являются растворение, по меньшей мере частичное, покрытия микроиглы лекарственным составом; снятие, по меньшей мере частичное, покрытия микроиглы лекарственным составом (например, в основном всего корпуса или его фрагментов); разрушение или растворение основания микроиглы, которое образует единое целое или которое соединено с микроиглой; или любые их комбинации.

Описанные здесь устройства "микроигла" могут быть также адаптированы так, чтобы одна или более микроигл могли быть использованы в качестве датчика для детектирования аналитов, электрической активности и оптических или других сигналов. Такими датчиками могут быть датчики давления, температуры, химических веществ и/или электромагнитных полей (например, света). Биосенсоры могут быть расположены на микроигле или в микроигле, либо они могут находиться в устройстве, взаимодействующем с тканью организма посредством микроиглы. Биосенсор микроиглы может представлять собой преобразователь, принадлежащий к любому из четырех основных классов: потенциометрический преобразователь, амперометрический преобразователь, оптический преобразователь и физико-химический преобразователь. В одном из вариантов осуществления изобретения полую микроиглу заполняют веществом, таким как гель, на котором находится сенсорная функциональная группа. При применении детектирования, осуществляемого на основе связывания с субстратом или на основе реакции, опосредуемой ферментом, этот субстрат или фермент может быть иммобилизован на внутренней поверхности иглы. В другом варианте осуществления изобретения в микроиглу может быть введен волновод для прямой подачи света в конкретный участок или для детектирования, например, с помощью такого средства, как pH-краситель для детектирования окраски. Аналогичным образом, может быть подана соответствующая тепловая, электрическая, световая, ультразвуковая или другая энергия в целях прямой стимуляции, разрушения или репарации конкретной ткани или в целях диагностики.

В одном из вариантов осуществления изобретения устройство "микроигла" для нехирургической доставки лекарственного средства в супрахориоидальное пространство глаза человека включает полую микроиглу. Указанное устройство может включать продолговатый корпус для закрепления проксимального конца микроиглы. Это устройство может также включать приспособление для подачи лекарственного состава через микроиглу. Так, например, указанным приспособлением может быть гибкая или жесткая трубка, которая соединяет основание или проксимальный конец микроиглы, и по которой поступает жидкость. Это приспособление может также включать насос или другие устройства для создания градиента давления в целях индуцирования потока жидкости через данное устройство. Эта трубка может быть функционально подсоединена к источнику лекарственного состава. Таким источником может быть любой подходящий контейнер. В одном из вариантов осуществления изобретения таким источником может быть стандартный шприц любой формы. Таким источником может быть съемный контейнер для унифицированных доз.

В одном из вариантов осуществления изобретения микроигла имеет эффективную длину, составляющую приблизительно от 50 до 2000 мкм. В другом конкретном варианте осуществления изобретения микроигла имеет эффективную длину, составляющую приблизительно от 150 до 1500 мкм, или приблизительно от 300 до 1250 мкм, или приблизительно от 500 до 1250 мкм, или приблизительно от 500 до 1500 мкм, или приблизительно от 600 до 1000 мкм, или приблизительно от 700 до 1000 мкм. В одном из вариантов осуществления изобретения эффективная длина микроиглы составляет приблизительно 600

мкм, или приблизительно 70 мкм, или приблизительно 800 мкм, или приблизительно 1000 мкм. В различных вариантах осуществления изобретения проксимальная часть микроиглы имеет максимальную ширину или максимальный размер поперечного сечения, составляющие приблизительно от 50 до 600 мкм, или приблизительно от 50 до 400 мкм, или приблизительно от 50 до 500 мкм, или приблизительно от 100 до 400 мкм, или приблизительно от 200 до 600 мкм, или приблизительно от 100 до 250 мкм; причем диаметр отверстия составляет приблизительно от 5 до 400 мкм.

В конкретном варианте осуществления изобретения проксимальная часть микроиглы имеет максимальную ширину или максимальный размер поперечного сечения, составляющие приблизительно 600 мкм. Однако для специалиста в данной области очевидно, что в тех случаях, когда кончик микроиглы является скошенным, то диаметр отверстия может превышать внешний диаметр проксимальной части микроиглы. Микроигла может быть изготовлена так, чтобы соотношение параметров ее размера (ширина:длина) составляло приблизительно от 1:1,5 до 1:10. В одном из вариантов осуществления изобретения соотношение параметров размера микроиглы составляет приблизительно от 1:3 до 1:5. В другом варианте осуществления изобретения соотношение параметров размера микроиглы составляет приблизительно от 1:4 до 1:10.

Микроигла может иметь прямой или скошенный корпус. В одном из вариантов осуществления изобретения диаметр микроиглы является самым большим у основания микроиглы и уменьшается по направлению к дистальному концу. Микроигла может быть также изготовлена так, чтобы ее корпус состоял из прямой (то есть не скошенной) части и сужающейся (например, конусообразной) части. В различных вариантах осуществления изобретения микроигла имеет угол скоса приблизительно от 5 до 30°, приблизительно от 5 до 25°, приблизительно от 5 до 20°, приблизительно от 10 до 20° и приблизительно от 10 до 30°. Микроиглы могут быть изготовлены так, чтобы поперечное сечение, перпендикулярное их корпусу, представляло собой окружность, или так, чтобы это поперечное сечение не было окружностью. Концевая часть микроигл может иметь различные конфигурации. Концевая часть микроиглы может быть симметричной или асимметричной приблизительно по всей длине оси корпуса. Концевые части могут быть скошенными, сужающимися, квадратными или круглыми. В различных вариантах осуществления изобретения микроигла имеет высоту скоса приблизительно от 50 до 500 мкм, приблизительно от 100 до 500 мкм, приблизительно от 100 до 400 мкм, приблизительно от 200 до 400 мкм и приблизительно от 300 до 500 мкм. В конкретных вариантах осуществления изобретения микроигла может быть сконструирована так, чтобы концевая часть микроиглы в основном составляла лишь часть микроиглы, вводимой в глазную ткань (то есть, чтобы концевая часть составляла более чем 75% от общей длины микроиглы, более чем 85% от общей длины микроиглы или приблизительно более чем 95% от общей длины микроиглы). В других конкретных вариантах осуществления изобретения микроигла может быть сконструирована так, чтобы концевая часть микроиглы составляла лишь часть микроиглы, введенной в глазную ткань, и имела длину, которая в основном составляет приблизительно менее чем на 75% от общей длины микроиглы, приблизительно менее чем на 50% от общей длины микроиглы или приблизительно менее чем на 25% от общей длины микроиглы. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения микроигла имеет общую эффективную длину от 500 до 1500 мкм, где концевая часть имеет длину приблизительно менее чем 400 мкм, приблизительно менее чем 300 мкм или приблизительно менее чем 200 мкм.

В одном из вариантов осуществления изобретения высота скоса составляет приблизительно от 100 до 500 мкм. В другом варианте осуществления изобретения высота скоса составляет приблизительно 500 мкм или менее, приблизительно 450 мкм или менее, приблизительно 400 мкм или менее или приблизительно 350 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения высота скоса составляет приблизительно от 200 до 500 мкм, или приблизительно от 100 до 700 мкм, или приблизительно от 200 до 700 мкм. В других вариантах осуществления изобретения высота скоса составляет приблизительно от 500 до 900 мкм, или приблизительно от 500 до 800 мкм, или приблизительно от 500 до 700 мкм. В этом случае скос делают таким, чтобы дистальный край был достаточно острым, например мог втыкаться в ткань-мишень и проникать в стекловидное тело, но при этом (i) не вызывал значительной эластической деформации ткани-мишени или (ii) повреждения внутренних структур глаза, например хрусталика или сетчатки.

В одном из вариантов осуществления изобретения микроигла отходит от основания. Основание может составлять единое целое с микроиглой либо оно может быть отделено от нее. Основание может быть жестким или гибким. Основание может быть в основном плоским, либо оно может быть искривленным, например может иметь форму поверхности глазной ткани на участке инъекции, либо, например, оно может иметь кривизну, обратную кривизне глазной поверхности (например, оно может быть выпуклым), такую, чтобы контакт между основанием и глазной тканью был минимальным. При этом желательно, чтобы основание имело форму, обеспечивающую минимальный контакт с поверхностью глаза на участке введения. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения основание может отходить лишь на минимальное расстояние от стержня микроиглы, который является, в основном перпендикулярным основанию. В другом варианте осуществления изобретения основание может иметь форму, которая препятствовала бы выгибанию вверх глазной ткани по отношению к микроигле, то есть

препятствовала бы изгибу глазной ткани, что тем самым облегчало бы введение микроиглы в глазную ткань (например, основание может простирается от микроиглы по направлению к концевой части микроиглы, так, чтобы эта микроигла "втыкалась" в глазную ткань). Некоторые такие варианты могут быть осуществлены, по меньшей мере частично, на устройствах, описанных в патенте США № 6743211, который вводится в настоящее описание посредством ссылки.

В конкретном варианте осуществления изобретения устройство "микроигла" состоит из одной микроиглы. В одном из вариантов осуществления изобретения, проиллюстрированном на фиг. 5, устройство "микроигла" 130 имеет выпуклое основание 132 и полую микроиглу 134, имеющую канал 140, через который жидкий лекарственный состав (на показан) может быть доставлен в глаз, или через который биологическая жидкость может удаляться из глаза. Полая микроигла 134 включает проксимальную часть 136 и концевую часть 138.

Микроигла может простирается от ее основания под любым углом, подходящим для введения этой иглы в глаз. В конкретном варианте осуществления изобретения микроигла простирается от основания под углом приблизительно 90°, что позволяет осуществлять почти перпендикулярное введение микроиглы в поверхность глаза. В другом конкретном варианте осуществления изобретения микроигла простирается от основания под углом приблизительно от 60 до 110°, или приблизительно от 70 до 100°, или приблизительно от 80 до 90°, или приблизительно от 85 до 95°.

Устройство "микроигла" может иметь приспособление для регулируемого введения микроиглы в глазную ткань и, необязательно, для ее извлечения из этой ткани. Кроме того, устройство "микроигла" может иметь приспособление для корректировки угла, под которым по меньшей мере одну микроиглу вводят в глазную ткань (например, по меньшей мере одну микроиглу вводят в поверхность глазной ткани под углом приблизительно 90°).

Глубина введения микроиглы в глазную ткань может регулироваться длиной микроиглы, а также другими геометрическими параметрами микроиглы. Так, например, фланец или другие резкие изменения ширины микроиглы могут быть использованы для ограничения глубины введения микроиглы. Введение микроиглы может также регулироваться с помощью системы механического микропозиционирования, включающей приводы или другие механические элементы, которые обеспечивают продвижение микроиглы в глазную ткань на регулируемое расстояние, и наоборот, извлечение микроиглы на регулируемое расстояние. Глубина введения может также регулироваться скоростью введения микроиглы в глазную ткань. Расстояние выведения микроиглы назад может регулироваться посредством релаксации эластичной глазной ткани, в которую была введена микроигла, или посредством включения в микроиглу эластичного элемента, позволяющего вытягивать микроиглу назад на определенное расстояние после снятия усилия, прилагаемого для введения.

Угол введения может регулироваться путем позиционирования микроиглы под первым углом по отношению к основанию микроиглы и позиционирования основания под вторым углом по отношению к поверхности глаза. В одном из вариантов осуществления изобретения первый угол может составлять приблизительно 90°, а второй угол может составлять приблизительно 0°. Угол введения может также регулироваться путем извлечения микроиглы из корпуса устройства через канал, в котором он находится под определенным углом.

Специалист в данной области может адаптировать известные механические системы путем их комбинирования с устройствами, описанными выше и в нижеприведенных примерах, для получения подходящих конструкций, позволяющих управлять регулируемым введением микроиглы, где указанные конструкции могут управляться вручную, электромеханически или комбинированным способом.

Прохождение лекарственного состава или биологической жидкости через полую микроиглу может контролироваться или регулироваться с использованием, например, одного или более устройств, таких как клапаны, насосы, датчики, приводы и микропроцессоры. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения устройство "микроигла" может включать микронасос, микроклапан и манипулятор, где микропроцессор запрограммирован так, чтобы насос или клапан регулировали скорость прохождения лекарственного состава через микроиглу в глазную ткань. Поток лекарственного средства через микроиглу может регулироваться посредством диффузии, капиллярного эффекта, механического насоса, электроосмоса, электрофореза, конвекции или другими движущими силами. Устройства и конструкции микроиглы могут быть снабжены известными насосами и другими приспособлениями, необходимыми для функционирования таких приводных устройств. В одном из вариантов осуществления изобретения устройство "микроигла" может также включать аппарат для ионтофореза, аналогичный аппарату, описанному Векс в патенте США 6319240, для улучшения доставки лекарственного состава в глазную ткань. В другом варианте осуществления изобретения устройства "микроигла" могут также включать расходомер или другое средство для мониторинга потока через микроиглы и для координации работы насосов и клапанов.

Поток лекарственного состава или биологической жидкости может регулироваться с использованием различных клапанов или запорных элементов, известных специалистам. Клапаном может быть любой клапан, который может избирательно и периодически открываться и закрываться, либо он может представлять собой одноразовый клапан, такой как разлагаемый барьер. Другие клапаны или запорные эле-



менты, используемые в устройствах "микроигла", могут запускаться под действием тепловой энергии, электромеханически, механически или под действием магнита для селективной инициации, модуляции или остановки потока вещества через микроиглы. В одном из вариантов осуществления изобретения поток регулируется ограничивающей скоростью мембраной, действующей как клапан.

В другом варианте осуществления изобретения устройство включает систему из двух или более микроигл. Так, например, данное устройство может включать систему из 2-1000 (например, 2-100) микроигл. В одном из вариантов осуществления изобретения такое устройство включает от 1 до 10 микроигл. Система микроигл может включать смесь различных микроигл. Так, например, такая система может включать микроиглы, имеющие различные длины, диаметры частей основания, формы концевых частей, расстояния между микроиглами, покрытия лекарственными средствами и т.п. В тех вариантах, в которых устройство "микроигла" включает систему из двух или более микроигл, угол, под которым одна микроигла простирается от основания, может не зависеть от угла, под которым находится вторая микроигла по отношению к основанию в данной системе.

Описанные здесь способы доставки лекарственного средства в СХП позволяют доставлять лекарственный состав в еще большую площадь ткани и в более труднодоступную ткань-мишень за одно введение по сравнению с уже известными иглами. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что лекарственный состав, после его поступления в СХП, выходит по круговой траектории из участка введения и поступает в ретинохориоидальную ткань, в желтое пятно и в зрительный нерв в заднем сегменте глаза, а также в область, находящуюся перед сосудистой оболочкой глаза и ресничным телом. Кроме того, часть введенного лекарственного состава может сохраняться в СХП в виде депозита или удерживаться в ткани, покрывающей СХП, например в склере и в ткани возле участка введения микроиглы, служащего в качестве дополнительного депо для лекарственного состава, который затем может диффундировать в СХП и в другие прилежащие ткани заднего сегмента глаза.

Описанные здесь устройства "микроигла" и нехирургические способы введения могут быть применены для доставки лекарственных составов в глаз человека, а в частности, для лечения, диагностики или предупреждения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав содержит эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, иммуносупрессорного агента, модулятора VEGF (например, антагониста VEGF), ингибитора ангиогенеза (например, антагониста PDGF) или ингибитора сосудистой проницаемости. В другом варианте осуществления изобретения указанный препарат содержит противовоспалительное средство, выбранное из стероидного соединения и нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (НСПВС). В другом варианте осуществления изобретения указанным лекарственным составом является препарат триамцинолон, например ацетонид триамцинолона.

В одном из своих аспектов настоящее изобретение относится к лечению хориоидального расстройства у человека, нуждающегося в этом. В одном из вариантов осуществления изобретения указанный способ включает нехирургическую доставку лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидального расстройства, в супрахориоидальное пространство одного или обоих глаз пациента, нуждающегося в лечении. Следует отметить, что пациент с заболеванием одного глаза может быть подвергнут лечению только одного этого глаза.

В одном из аспектов изобретения описанные здесь способы и микроиглы применяются для нехирургического введения лекарственного состава, предназначенного для лечения хориоидального расстройства или расстройства заднего сегмента глаза, где большинство лекарственных составов сохраняется в СХП в одном или обоих глазах пациента, нуждающегося в лечении хориоидального расстройства или расстройства заднего сегмента глаза, в течение определенного периода времени после проведения нехирургического лечения. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что удерживание лекарственного состава в СХП вносит свой вклад в улучшение профиля пролонгированного высвобождения лекарственных составов, описанных в настоящей заявке.

Человеком, подвергаемым лечению описанными здесь способами, может быть взрослый человек или ребенок. Расстройства заднего сегмента глаза и хориоидальные расстройства широкого ряда могут быть подвергнуты лечению с применением описанных здесь способов, устройств и лекарственных составов.

Примерами расстройств заднего сегмента глаза, которые могут быть подвергнуты лечению с применением описанных здесь способов, устройств и лекарственных составов, являются, но не ограничиваются ими, увеит, глаукома, отек желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, ретинопатия, возрастная дегенерация желтого пятна (например, мокрая ВДЖП или сухая ВДЖП), склерит, дегенерация зрительного нерва, региональная атрофия, хориоидальное заболевание, саркоидоз глаз, нейрит зрительного нерва, хориоидальная неоваскуляризация, рак глаз, генетическое(ие) заболевание(я), аутоиммунные заболевания, поражающие задний сегмент глаза, ретинит (например, ретинит, вызванный цитомегаловирусом) и язва роговицы. Расстройства заднего сегмента глаза, которые могут быть подвергнуты лечению с применением описанных здесь способов, устройств и лекарственных составов, могут быть острыми или хроническими. Так, например, глазной болезнью может быть острый или хронический увеит. Увеит может быть вызван вирусной, грибковой или паразитарной инфекцией; присутствием неинфекционных чу-

жировых веществ в глазу; аутоиммунными заболеваниями или хирургическим вмешательством или травмами. Расстройствами, вызываемыми патогенными микроорганизмами, которые могут провоцировать развитие увеита или воспалений глаз других типов, являются, но не ограничиваются ими, токсоплазмоз; токсокариоз; гистоплазмоз; инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса или опоясывающего лишая; туберкулез; сифилис; саркоидоз; синдром Фогта-Коянаги-Харады; болезнь Бехчета; идиопатический васкулит сетчатки; острая мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия (APMPPE), предположительный синдром глазного гистоплазмоза (POHS), "бэдшот"-хориоретинопатия, рассеянный склероз; симпатическая офтальмия, точечная внутренняя хориоретинопатия; заболевание ресничного кружка или иридоциклит. Острый увеит возникает внезапно и может продолжаться в течение длительного периода времени приблизительно до шести недель. Хронический увеит представляет собой форму увеита, при котором признаки и/или симптомы заболевания начинают проявляться постепенно, и их манифестации длятся приблизительно более чем шесть недель.

Признаки увеита включают цилиарную инфекцию, прилив водянистой влаги; аккумуляцию клеток при офтальмическом анализе, таких как клетки водянистой влаги, ретролентальные клетки и клетки стекловидного тела, кератиновые преципитаты и местную анемию. Симптомы увеита включают боли (такие как цилиарный спазм), покраснение, светобоязнь, повышенную слезливую и ухудшение зрения. Задний увеит поражает заднюю или хориоидальную часть глаза. Воспаление хориоидальной части глаза также часто называют хориоидитом. Задний увеит может также ассоциироваться с воспалением сетчатки (ретиinit) или кровеносных сосудов заднего сегмента глаза (васкулит). В одном из вариантов осуществления изобретения описанные здесь способы включают нехирургическое введение пациенту с увеитом, нуждающемуся в лечении, эффективного количества лекарственного средства, показанного для лечения увеита, в СХП глаза пациента. В другом варианте осуществления изобретения у пациента наблюдается снижение тяжести указанных симптомов после введения лекарственного средства для лечения увеита в СХП.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав, доставляемый в СХП, способствует снижению степени воспаления, стимулирует нейрозащиту, ингибирует комплемент, уменьшает степень образования друз, уменьшает степень образования рубцов и/или снижает степень неоваскуляризации хориокапилляров или хориоидальной оболочки.

Описанные здесь нехирургические способы являются особенно подходящими для локальной доставки лекарственных средств в заднюю область глаза, например в ретинохориоидальную ткань, желтое пятно и зрительный нерв заднего сегмента глаза. В одном из вариантов осуществления изобретения описанные здесь нехирургические способы и устройства могут быть применены в генотерапии. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения указанный способ включает введение лекарственного средства в супрахориоидальное пространство для селективной доставки ДНК, РНК или олигонуклеотидов в глазные ткани-мишени.

Способы, рассматриваемые в настоящей заявке, также могут быть применены для лечения хориоидального расстройства у пациента, нуждающегося в таком лечении. В одном из вариантов осуществления изобретения пациент, нуждающийся в лечении хориоидального расстройства, ранее был невосприимчив к лечению хориоидального расстройства уже известным способом, не предусматривающим введение лекарственного средства в СХП. Примерами хориоидальных расстройств, которые могут быть подвергнуты лечению с применением описанных здесь способов, устройств и лекарственных составов, являются, но не ограничиваются ими, неоваскуляризация хориоидальной оболочки, полипидная хориоидальная васкулопатия, центральная серозная хориоретинопатия, мультифокальная хориоретинопатия или хориоидальная дистрофия (например, центральная круговая хориоидальная дистрофия, ползучая хориоидальная дистрофия или общая центральная хориоидальная атрофия). Хориоидальные расстройства более подробно описаны ниже.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственным средством для лечения хориоидального расстройства является ингибитор ангиогенеза, ингибитор сосудистой проницаемости или противовоспалительное лекарственное средство. В одном из вариантов осуществления изобретения ингибитором ангиогенеза является модулятор васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) или модулятор тромбоцитарного фактора роста (PDGF). В одном из вариантов осуществления изобретения способ лечения хориоидального расстройства включает введение лекарственного состава в СХП одного глаза или обоих глаз пациенту, нуждающемуся в таком лечении, с помощью микроиглы. В другом варианте осуществления изобретения такая микроигла представляет собой полую микроиглу, имеющую концевую часть с отверстием, через которую лекарственное средство вливается в СХП одного глаза или обоих глаз.

В одном из вариантов осуществления изобретения способ лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства у человека, нуждающегося в таком лечении, включает нехирургическое введение лекарственного состава в супрахориоидальное пространство глаза человека, где после такого введения, лекарственный состав выходит из участка введения и локализуется в основном в заднем сегменте глаза. В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь нехирургические способы лечения позволяют обеспечить более длительное удерживание лекарственного средства в глазу, чем это обычно происходит при интравитреальном введении, местном введении, парентеральном

введении, введении вовнутрь камеры или пероральном введении лекарственного средства той же самой дозе.

В одном из вариантов осуществления изобретения в способе доставки лекарственного средства в СХП человека, подвергаемого нехирургическому лечению заболевания, доза лекарственного средства, вводимого в супрахориоидальное пространство, которая является достаточной для достижения терапевтического ответа у данного пациента, ниже, чем доза, достаточная для вырабатывания идентичного или почти идентичного терапевтического ответа, при введении этого лекарственного средства интравитреально, парентерально, вовнутрь камеры, местно или перорально. В другом варианте осуществления изобретения доза лекарственного средства, вводимого в супрахориоидальное пространство, по меньшей мере на 10% меньше, чем доза, вводимая перорально, парентерально или интравитреально, которая является достаточной для вырабатывания идентичного или почти идентичного терапевтического ответа. В другом варианте осуществления изобретения доза, вводимая в супрахориоидальное пространство, приблизительно на 10-25% или приблизительно на 10-50% меньше, чем доза, вводимая перорально, парентерально, вовнутрь камеры, местно или интравитреально, которая является достаточной для вырабатывания идентичного или почти идентичного терапевтического ответа. В соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения описанный здесь способ лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства дает большую терапевтическую эффективность, чем другие способы введения. В одном из вариантов осуществления изобретения описанный здесь нехирургический способ включает введение полую микроиглы в склеру глаза человека и вливание лекарственного состава через полую микроиглу в супрахориоидальное пространство глаза. Как более подробно описано ниже, в одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав представляет собой раствор или суспензию лекарственного средства.

В одном из вариантов осуществления изобретения нехирургический способ лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства у человека включает доставку лекарственного средства в СХП одного или обоих глаз пациента с помощью микроиглы (полую или сплошной), где участок введения микроиглы находится между экватором и лимбом соответствующего глаза.

В другом варианте осуществления изобретения участок введения микроиглы находится за лимбом глаза приблизительно на расстоянии 2-10 мм. В одном из вариантов осуществления изобретения участком введения микроиглы является ресничный кружок. Однако в других вариантах осуществления изобретения участок введения микроиглы находится за пределами ресничного кружка. В одном из вариантов осуществления изобретения участок введения микроиглы находится приблизительно на экваторе глаза.

В другом варианте осуществления изобретения участок введения микроиглы находится перед лимбом глаза приблизительно на расстоянии 2-10 мм, например приблизительно на расстоянии 5 мм.

В другом варианте осуществления изобретения лекарственный состав вводят в СХП в нужный участок (то есть участок, до которого доходит концевая часть микроиглы), после чего этот состав поступает в СХП из участка введения инъекции. В другом варианте осуществления изобретения участок инъекции (то есть участок, до которого доходит концевая часть микроиглы) находится перед экватором глаза, и по меньшей мере часть лекарственного состава поступает в область, находящуюся за экватором глаза во время инъекции (то есть лекарственный состав продолжает вытекать из микроиглы). В другом варианте осуществления изобретения участок инъекции (то есть участок, до которого доходит концевая часть микроиглы) находится перед экватором глаза, и по меньшей мере часть лекарственного состава поступает в область, находящуюся поблизости от желтого пятна во время инъекции (то есть лекарственный состав продолжает выходить из микроиглы).

В одном из вариантов осуществления изобретения глубина введения микроиглы в глазную ткань может точно регулироваться. Для регуляции глубины введения описанных здесь микроигл могут быть применены различные методы. В конкретном варианте осуществления изобретения глубина введения микроиглы ограничивается выбранной длиной или эффективной длиной микроиглы. Термин "эффективная длина" означает часть микроиглы, доступную для введения в ткань, то есть длину микроиглы от основания и до участка, в который она должна быть введена, если деформация ткани равна нулю. Понятие "эффективная длина" микроиглы не охватывает любую проксимальную часть микроиглы, которая входит в основание или проходит через основание, а поэтому не может быть введена в ткань, и такая длина включает длину стержня и длину скоса микроиглы. То есть микроигла может иметь эффективную длину, приблизительно равную требуемой глубине проникновения. В одном из вариантов осуществления изобретения микроигла является достаточно короткой, то есть такой, чтобы концевая часть микроиглы могла быть вставлена почти в основание склеры (т.е. возле границы склеры и хориоидальной оболочки) без полного прохождения через склеру. В другом варианте осуществления изобретения концевая часть микроиглы вводится через склеру в супрахориоидальное пространство, не проникая через хориоидную оболочку.

В другом варианте осуществления изобретения микроигла сконструирована так, чтобы ее длина превышала нужную глубину введения, но эта микроигла может регулироваться так, чтобы она могла быть введена только в часть ткани. Частичное введение может регулироваться за счет механических

свойств ткани, которая изгибается и вдавливается в процессе введения микроиглы. Таким образом, по мере введения микроиглы в ткань, ее движение приводит к частично упругой деформации ткани, и микроигла частично проникает в ткань. Путем регуляции степени деформации ткани может быть скорректирована глубина введения микроиглы в ткань.

В одном из вариантов осуществления изобретения микроиглу вводят в глаз пациента методом вращения/сверления и/или вибрации. Таким образом, микроигла может быть введена на нужную глубину, например, путем вращения микроиглы с нужной частотой в соответствии с желаемой глубиной введения в ткань. Описание способа вращения микроигл можно найти, например, в публикации заявки на патент США № 2005/0137525, которая вводится в настоящее описание посредством ссылки. Способ вращения/сверления и/или вибрации может быть применен в процессе введения и в процессе извлечения микроиглы или в том и другом процессе.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав вливают в супрахориоидальное пространство с помощью полый микроиглы путем направления лекарственного состава из резервуара-источника в глазную ткань при градиенте давления (например, с помощью насоса, шприца). В других вариантах осуществления изобретения лекарственный состав поступает из резервуара-источника в глазную ткань под действием электрического поля (например, посредством ионтофореза) или под действием другой внешней энергии (например, ультразвуковой/акустической энергии).

В одном из вариантов осуществления изобретения количество лекарственного состава, вводимого в супрахориоидальное пространство описанными здесь нехирургическими способами введения лекарственного средства, составляет приблизительно от 10 до 200 мкл, например приблизительно от 50 до 150 мкл. В другом варианте осуществления изобретения приблизительно от 10 до 500 мкл, например приблизительно от 50 до 250 мкл лекарственного состава вводят в супрахориоидальное пространство нехирургическим способом. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения нехирургический способ включает введение полый микроиглы в склеру в нужный участок, где указанная микроигла имеет концевую часть с отверстием, и вливание указанного лекарственного состава с помощью полый микроиглы в супрахориоидальное пространство. Как описано выше, приблизительно от 10 до 200 мкл, или приблизительно от 50 до 150 мкл, или приблизительно от 10 до 500 мкл, или приблизительно от 50 до 250 мкл лекарственного состава может быть введено с помощью одной или более описанных здесь полых микроигл.

В одном из вариантов осуществления изобретения при введении лекарственного состава с помощью полый микроиглы под действием силы или давления происходит перемещение лекарственного состава в супрахориоидальное пространство и его поступление в заднюю часть глаза в процессе введения (то есть в процессе вливания). Это может происходить менее чем за 1 или 2 мин, например приблизительно за 1-100 с, например приблизительно за 10-30 с. В одном из аспектов изобретения лекарственный состав выходит из участка введения во время или после вливания лекарственного средства в СХП. В другом варианте осуществления изобретения лекарственное средство в процессе его вливания растекается по окружности в супрахориоидальном пространстве и поступает в область, находящуюся на расстоянии по меньшей мере 2,5 мм от участка введения, или в область, находящуюся на расстоянии по меньшей мере 5 мм от участка введения, или в область, находящуюся на расстоянии по меньшей мере 7,5 мм от участка введения, или в область, находящуюся на расстоянии по меньшей мере 10 мм от участка введения. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав растекается по окружности в супрахориоидальном пространстве и из участка введения поступает в заднюю часть (задний сегмент) глаза (то есть в ретинохориоидальную ткань, желтое пятно и зрительный нерв заднего сегмента глаза).

Количество лекарственного средства, доставляемого в СХП, может быть также частично скорректировано в зависимости от типа используемой микроиглы и способа ее применения. В одном из вариантов осуществления изобретения для доставки жидкого лекарственного средства полую микроиглу вводят в глазную ткань и после введения постепенно извлекают из глазной ткани, причем после введения определенной дозы доставка может быть прервана путем прекращения воздействия движущей силы, такой как давление (например, подаваемое механическим устройством, таким как шприц) или электрическое поле, во избежание утечки/неконтролируемой доставки лекарственного средства. При этом желательно, чтобы количество доставляемого лекарственного средства регулировалось при запуске потока жидкого лекарственного состава при подходящем инфузионном давлении. В одном из вариантов осуществления изобретения инфузионное давление может составлять по меньшей мере 150 кПа, по меньшей мере 250 кПа или по меньшей мере 300 кПа. В другом варианте осуществления изобретения инфузионное давление может составлять приблизительно от 150 до 300 кПа. Подходящее инфузионное давление может варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей данного пациента или от вида животного.

Следует отметить, что нужное инфузионное давление, необходимое для доставки соответствующего количества лекарственного состава, может зависеть от глубины введения микроиглы и состава лекарственного состава. Так, например, более высокое инфузионное давление может потребоваться в тех случаях, когда лекарственный состав доставляется в глаза в форме наночастиц или микрочастиц, в которых инкапсулировано активное вещество, или в форме микропузырьков. Методы инкапсуляции наночастиц или микрочастиц хорошо известны специалистам. В одном из вариантов осуществления изобретения

лекарственный состав состоит из суспензии лекарственных частиц с диаметром  $D_{99}=10$  мкм или менее. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав состоит из суспензии лекарственных частиц с диаметром  $D_{99}=7$  мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения лекарственный состав состоит из суспензии лекарственных частиц с диаметром  $D_{99}=3$  мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения лекарственный состав состоит из суспензии лекарственных частиц с диаметром  $D_{50}=5$  мкм или менее. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав состоит из суспензии лекарственных частиц с диаметром  $D_{50}=1$  мкм или менее.

В одном из вариантов осуществления изобретения нехирургический способ введения лекарственного средства в СХП включает частичное извлечение полый микроиглы после ее введения в глаз и до или во время вливания лекарственного состава в супрахориоидальное пространство. В конкретном варианте осуществления изобретения частичное извлечение микроиглы осуществляют перед стадией вливания лекарственного состава в глазную ткань. На этой стадии введения/извлечения микроиглы может образовываться карман, что позволяет лекарственному составу беспрепятственно или с незначительными усилиями выходить из микроиглы в глазную ткань через отверстие в концевой части микроиглы. Этот карман может быть заполнен лекарственным составом, но он также служит в качестве канала, через который лекарственный состав может выходить из микроиглы и через карман проходить в супрахориоидальное пространство. На фиг. 6А показана полая микроигла 130, введенная в склеру 20, где лекарственный состав 131 временно находится в канале полый микроиглы. (Поступление жидкости в резервуар для лекарственного состава не показано.) На фиг. 6В показана микроигла 130 после частичного извлечения и вливания лекарственного состава 131 в супрахориоидальное пространство. Стрелками показан круговой поток лекарственного состава в супрахориоидальном пространстве.

В одном из вариантов осуществления изобретения микроигла позволяет вводить лекарственный состав через склеру в супрахориоидальное пространство для регулируемого (то есть пролонгированного, более длительного или модулированного по времени) высвобождения лекарственного средства в одну или более глазных тканей или окружающих их тканей. Такое "регулируемое высвобождение" или "пролонгированное высвобождение" или "более длительное высвобождение" или "модулированное высвобождение" обычно является более продолжительным, чем высвобождение, которое может быть достигнуто путем местного или интравитреального введения лекарственного состава в глазную ткань. В одном из вариантов осуществления изобретения такое регулируемое, более длительное, пролонгированное или модулированное высвобождение лекарственного состава происходит после извлечения по меньшей мере одной микроиглы из глазной ткани. Этот способ доставки может быть особенно предпочтительным для глазных тканей, где такой способ введения и извлечения может оказаться желательным, если он осуществляется по возможности в короткий промежуток времени, поскольку он минимизирует ощущение дискомфорта у пациента, в отличие от метода чрескожного введения микроиглы с наложением пластыря, при котором пластыри (с введенными микроиглами) могут с высокой вероятностью изнашиваться в течение длительного периода времени, создавая дискомфорт у пациента.

В другом аспекте изобретения способ лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства путем нехирургического введения лекарственного средства в супрахориоидальное пространство глаза человека включает мониторинг введения микроиглы и/или вливания жидкого лекарственного состава для гарантии точной доставки жидкого лекарственного состава в СХП (см., например, фиг. 18). Такой мониторинг может быть достигнут с применением методов обратной связи для визуального контроля при проведении одной или более стадий, и неограничивающими примерами таких методов являются стандартная микроскопия, МРТ, рентгенография, конфокальная микроскопия, когерентная томография глаза (например, оптическая когерентная томография переднего сегмента глаза, гейдельбергская ретинотомография, оптическая когерентная томография на основе технологии спектрального домена), флуоресцентная ангиография, ангиография с использованием индоцианинового зеленого, высокоразрешающая стереоскопическая фотография глазного дна, аутофлуоресцентная визуализация, визуализация сверхшироких полей и различные ультразвуковые методы. Таким образом, указанный метод может также включать дополнительную процедуру для того, чтобы определить, может ли жидкий лекарственный состав при его первом вливании поступать в супрахориоидальное пространство глаза и покидать этот участок. Если первое такое введение будет успешным, то может быть введен нужный объем такого жидкого лекарственного состава с последующим прерыванием вливания путем прекращения приложения движущей силы, такой как давление, и извлечением микроиглы из глаза. Однако, если будет определено, что первое введение жидкого лекарственного состава не дает желаемого результата (то есть, если лекарственный состав почти не поступает в супрахориоидальное пространство глаза и не выходит из этого участка), то такая микроигла может вставлена снова, и данная процедура может быть повторена до достижения желаемого результата.

Нацеленное введение лекарственного состава в СХП и в ткани заднего сегмента глаза позволяет доставлять высокие концентрации лекарственного средства в хориоидальную оболочку/склеру и сетчатку, причем данное лекарственное средство не будет поступать в водянистую жидкость передней камеры глаза, либо оно будет поступать туда в незначительном количестве. Кроме того, рассматриваемые здесь способы позволяют дольше удерживать лекарственное средство в глазу по сравнению с другими спосо-

бами доставки лекарственных средств, например, с применением рассматриваемых здесь способов, лекарственное средство удерживается в глазу в большем количестве по сравнению с количеством лекарственного средства, вводимого в той же дозе вовнутрь камеры, интравитреально, местно, парентерально или перорально. В соответствии с одним из вариантов осуществления изобретения время полужизни лекарственного средства внутри глаза ( $t_{1/2}$ ), доставляемого описанными здесь способами, превышает  $t_{1/2}$  лекарственного средства внутри глаза, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения внутриглазная концентрация  $C_{\max}$  лекарственного средства, доставляемого описанными здесь способами, превышает внутриглазную концентрацию  $C_{\max}$  лекарственного средства, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя площадь под кривой ( $AUC_{0-t}$ ), определенная для лекарственного средства, находящегося внутри глаза и введенного в СХП описанными здесь способами, превышает  $AUC_{0-t}$ , определенную для лекарственного средства, находящегося внутри глаза и введенного интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения время достижения максимальной внутриглазной концентрации ( $t_{\max}$ ) лекарственного средства при его введении в СХП описанными здесь способами, превышает внутриглазное  $t_{\max}$  лекарственного средства, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения лекарственным средством является ингибитор ангиогенеза, противовоспалительное лекарственное средство (например, стероид или НСПВС), модулятор VEGF (например, антагонист VEGF), модулятор PDGF (например, антагонист PDGF), иммуносупрессорный агент или ингибитор сосудистой проницаемости. В еще одном варианте осуществления изобретения указанным лекарственным средством являются триамцинолон, инфликсимаб, микофенолят, сорафениб, акситиниб или непафенак.

В одном из вариантов осуществления изобретения внутриглазное  $t_{1/2}$  для лекарственного средства, вводимого рассматриваемыми здесь нехирургическими способами доставки лекарственного средства в СХП, превышает внутриглазное  $t_{1/2}$  для лекарственного средства, вводимого в той же дозе местно, вовнутрь камеры, интравитреально, перорально или парентерально. В другом варианте осуществления изобретения внутриглазное  $t_{1/2}$  для лекарственного средства, вводимого рассматриваемыми здесь нехирургическими способами доставки лекарственного средства в СХП, приблизительно в 1,1-10 раз, или приблизительно в 1,25-10 раз, или приблизительно в 1,5-10 раз, или приблизительно в 2-5 раз превышает внутриглазное  $t_{1/2}$  для лекарственного средства, вводимого в той же дозе местно, вовнутрь камеры, интравитреально, перорально или парентерально. В другом варианте осуществления изобретения лекарственным средством является ингибитор ангиогенеза, противовоспалительное лекарственное средство (например, стероид или НСПВС), модулятор VEGF (например, антагонист VEGF), модулятор PDGF (например, антагонист PDGF), иммуносупрессорный агент или ингибитор сосудистой проницаемости.

В другом варианте осуществления изобретения внутриглазная концентрация  $C_{\max}$  лекарственного средства, доставляемого описанными здесь способами, превышает внутриглазную концентрацию  $C_{\max}$  лекарственного средства, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения внутриглазная концентрация  $C_{\max}$  лекарственного средства, доставляемого рассматриваемыми здесь нехирургическими способами введения лекарственного средства в СХП, по меньшей мере в 1,1 раза, или по меньшей мере в 1,25 раза, или по меньшей мере в 1,5 раза, или по меньшей мере в 2 раза, или по меньшей мере в 5 раз превышает внутриглазную концентрацию  $C_{\max}$  лекарственного средства, вводимого в той же дозе местно, вовнутрь камеры, интравитреально, перорально или парентерально. В одном из вариантов осуществления изобретения внутриглазная концентрация  $C_{\max}$  лекарственного средства, доставляемого описанными здесь нехирургическими способами введения лекарственного средства в СХП, приблизительно в 1-2 раза, или приблизительно в 1,25-2 раза, или приблизительно в 1-5 раз, или приблизительно в 1-10 раз, или приблизительно в 2-5 раз, или приблизительно в 2-10 раз превышает внутриглазную концентрацию  $C_{\max}$  лекарственного средства, вводимого в той же дозе местно, вовнутрь камеры, интравитреально, перорально или парентерально. В другом варианте осуществления изобретения лекарственным средством является ингибитор ангиогенеза, противовоспалительное лекарственное средство (например, стероид или НСПВС), модулятор VEGF (например, антагонист VEGF), модулятор PDGF (например, антагонист PDGF), иммуносупрессорный агент или ингибитор сосудистой проницаемости. В одном из вариантов осуществления изобретения указанным лекарственным средством являются триамцинолон, инфликсимаб, микофенолят, метотрексат, сорафениб, акситиниб или непафенак.

В другом варианте осуществления изобретения средняя площадь под кривой ( $AUC_{0-t}$ ) для лекарственного средства, находящегося внутри глаза и введенного в СХП описанными здесь способами, превышает  $AUC_{0-t}$ , определенную для лекарственного средства, находящегося внутри глаза и вводимого интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения  $AUC_{0-t}$  для лекарственного средства, находящегося внутри глаза и введенного в СХП рассматриваемыми здесь нехирургическими способами, по меньшей мере в 1,1 раза, или по меньшей мере в 1,25 раза, или по меньшей мере в 1,5 раза, или по меньшей мере в 2 раза, или по меньшей мере в 5 раз превышает  $AUC_{0-t}$  для лекарственного средства, находящегося внутри глаза и вводимого в той же дозе

местно, вовнутрь камеры, интравитреально, перорально или парентерально. В одном из вариантов осуществления изобретения  $AUC_{0-t}$  для лекарственного средства, находящегося внутри глаза и введенного в СХП рассматриваемыми здесь нехирургическими способами, приблизительно в 1-2 раза, или приблизительно в 1,25-2 раза, или приблизительно в 1-5 раз, или приблизительно в 1-10 раз, или приблизительно в 2-5 раз, или приблизительно в 2-10 раз превышает  $AUC_{0-t}$  для лекарственного средства, находящегося внутри глаза и вводимого в той же дозе местно, вовнутрь камеры, интравитреально, перорально или парентерально. В другом варианте осуществления изобретения лекарственным средством является ингибитор ангиогенеза, противовоспалительное лекарственное средство (например, стероид или НСПВС), модулятор VEGF (например, антагонист VEGF), модулятор PDGF (например, антагонист PDGF), иммуносупрессорный агент или ингибитор сосудистой проницаемости. В одном из вариантов осуществления изобретения указанным лекарственным средством являются триамцинолон, инфликсимаб, микофенолат, метотрексат, сорафениб, акситиниб или непафенак.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав, содержащий эффективное количество лекарственного средства (например, ингибитора ангиогенеза, противовоспалительного лекарственного средства (например, стероида или НСПВС), модулятора VEGF (например, антагониста VEGF), модулятора PDGF (например, антагонист PDGF), иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости), после его доставки в СХП, в основном удерживается в СХП в течение определенного периода времени. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения приблизительно 80% лекарственного состава удерживается в СХП приблизительно в течение 30 мин, или приблизительно в течение 1 ч, или приблизительно в течение 4 ч, или приблизительно в течение 24 ч, или приблизительно в течение 48 ч, или приблизительно в течение 72 ч. В этом случае в СХП и/или в окружающей его ткани образуется депо лекарственного средства, что обеспечивает пролонгированное высвобождение лекарственного средства в течение определенного периода времени.

В одном из вариантов осуществления изобретения супрахориоидальное пространство после поступления в него лекарственного средства (например, микрочастиц или наночастиц лекарственного средства) обеспечивает пролонгированное высвобождение лекарственного средства в сетчатку или в другие ткани заднего сегмента глаза в течение определенного периода времени. Нацеливание лекарственного средства на ткани заднего сегмента глаза с применением описанных здесь способов позволяет осуществлять лечение одного или более расстройств заднего сегмента глаза или хориоидальных расстройств (например, ПХВ) с большей терапевтической эффективностью, чем лечение с применением других методов введения лекарственного средства, таких как доставка в стекловидное тело, доставка вовнутрь камеры, пероральная доставка, парентеральная доставка и местное введение лекарственного средства в той же дозе. В другом варианте осуществления изобретения терапевтический эффект лекарственного средства, введенного в СХП, достигается при меньшей дозе, чем доза, достаточная для достижения того же самого терапевтического эффекта у человека при интравитреальном введении, введении вовнутрь камеры, местном введении, парентеральном введении или пероральном введении. Кроме того, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что более низкие дозы, используемые в рассматриваемых здесь способах, позволяют снизить число побочных эффектов лекарственного средства и/или снизить тяжесть одного или более побочных эффектов по сравнению с более высокими дозами лекарственного средства или по сравнению с той же самой дозой лекарственного средства, которая не вводится в супрахориоидальное пространство глаза человека (например, вводится интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально). Так, например, рассматриваемые здесь способы позволяют снизить число побочных эффектов или снизить тяжесть одного или более побочных эффектов или клинических манифестаций по сравнению с побочными эффектами или манифестациями, возникающими в случае введения того же самого лекарственного средства в той же дозе перорально, местно, вовнутрь камеры, парентерально или интравитреально. В одном из вариантов осуществления изобретения побочным эффектом или клинической манифестацией, которые могут быть уменьшены у пациента, подвергнутого лечению, являются субретинальная экссудация и/или субретинальное кровотечение.

В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь нехирургические способы доставки лекарственного средства в супрахориоидальное пространство обеспечивают более высокую терапевтическую эффективность и/или более высокий терапевтический ответ по сравнению со способами доставки лекарственного средства в той же самой или аналогичной дозе перорально, парентерально и/или интравитреально. В одном из вариантов осуществления изобретения доза лекарственного средства, вводимого в СХП, достаточная для достижения терапевтического ответа, составляет приблизительно 90%, или приблизительно 75%, или приблизительно 50% (например, приблизительно 50% или менее) от дозы лекарственного средства, достаточной для достижения того же самого или почти того же самого терапевтического ответа при интравитреальном введении, введении вовнутрь камеры, местном введении, пероральном введении или парентеральном введении. В другом варианте осуществления изобретения доза лекарственного средства, вводимого в СХП, достаточная для достижения терапевтического ответа, составляет приблизительно одну четвертую от дозы лекарственного средства, достаточной для достижения того же самого или почти того же самого терапевтического ответа при интравитреальном введении, введении вовнутрь камеры, местном введении, пероральном введении или парентеральном введении. В



другом варианте осуществления изобретения доза лекарственного средства, вводимого в СХП, достаточная для достижения терапевтического ответа, составляет одну десятую от дозы лекарственного средства, достаточной для достижения того же самого или почти того же самого терапевтического ответа при интравитреальном введении, введении вовнутрь камеры, местном введении, пероральном введении или парентеральном введении. В одном из вариантов осуществления изобретения терапевтическим ответом является снижение воспаления, как было определено известными методами. В другом варианте осуществления изобретения терапевтическим ответом является снижение числа повреждений глаза или снижение площади повреждения глаза.

В одном из вариантов осуществления изобретения общее эффективное количество лекарственного средства в лекарственном составе составляет приблизительно от 0,05 до 5 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения общее количество лекарственного средства в лекарственном составе составляет приблизительно от 0,2 до 4 мг. В другом варианте осуществления изобретения общее количество лекарственного средства в лекарственном составе составляет приблизительно от 1 до 4 мг. Дозы лекарственного средства могут варьироваться в зависимости от методов, обычно применяемых специалистами, а также, например, от возраста пациента и от клинических манифестаций расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства.

Терапевтическая эффективность лекарственных составов, вводимых описанными здесь способами, и терапевтический ответ у пациента могут быть проанализированы стандартными методами, известными специалистам. Вообще говоря, терапевтическая эффективность любого конкретного лекарственного средства может быть определена путем оценки ответа пациента после введения ему лекарственного средства; при этом лекарственное средство с высокой терапевтической эффективностью будет обеспечивать большее ослабление симптомов и/или их исчезновение, чем лекарственное средство с низкой терапевтической эффективностью. В неограничивающих примерах эффективность рассматриваемых здесь лекарственных составов (например, ингибитора ангиогенеза, противовоспалительного лекарственного средства (например, стероида или НСПБС), модулятора VEGF (например, антагониста VEGF), модулятора PDGF (например, антагониста PDGF), иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости) может быть определена, например, по изменению интенсивности боли, изменениям повреждений глаза (размеру или числу таких повреждений), по внутриглазному давлению, воспалению (например, по изменению баллов по офтальмической шкале оценок Хэкетта/МакДональда), по офтальмической гипертензии и/или по остроте зрения.

В другом варианте осуществления изобретения эффективность лекарственного средства, например ингибитора ангиогенеза, противовоспалительного лекарственного средства (например, стероида или НСПБС), модулятора VEGF (например, антагониста VEGF), модулятора PDGF (например, антагониста PDGF), иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости может быть определена, например, по изменению таких параметров, как баллы по офтальмической шкале оценок Хэкетта/МакДональда, воспаление, острота зрения и/или отеки. В другом варианте осуществления изобретения эффективность лекарственного средства, например триамцинолона или микофенолата, может быть определена, например, по изменению таких параметров, как баллы по офтальмической шкале оценок Хэкетта/МакДональда, воспаление, острота зрения и/или отеки. В другом варианте осуществления изобретения терапевтическая эффективность лекарственного средства, например сорафениба и/или акситиниба, может быть определена, например, по изменению таких параметров, как увеличение площади поражения и/или числа поражений. В другом варианте осуществления изобретения эффективность лекарственного средства, например инфликсимаба (Remicade®), может быть определена, например, по изменению таких параметров, как толщина сетчатки, воспаление, острота зрения, светобоязнь, типичные промежутки времени между обострениями заболевания, изъязвление роговицы и/или отеки. В другом варианте осуществления изобретения эффективность лекарственного средства, например непафенака, может быть определена, например, по изменению таких параметров, как толщина и объем сетчатки, оцененные с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), воспаление, острота зрения, боли и/или внутриглазное давление.

В другом варианте осуществления изобретения эффективность лекарственного средства, например азатиопина, может быть определена, например, по изменению таких параметров, как острота зрения, отек желтого пятна, внутриглазное давление, воспаление и/или баллы по шкале оценок физических компонентов SF-36. В другом варианте осуществления изобретения эффективность лекарственного средства, например противовоспалительного лекарственного средства, такого как антагонист семейства TNF, например антагонист TNF- $\alpha$ , антагонист лимфотоксина- $\alpha$ , антагонист лимфотоксина- $\beta$ , антагонист CD27L, антагонист CD20L, антагонист FASL, антагонист 4-BBL, антагонист 0 $\times$ 40L, антагонист лиганда, индуцирующего TNF-опосредуемый апоптоз (TRAIL), антагонист Янус-киназы (JAK) или антагонист интерлейкина, может быть определена, например, по изменению таких параметров, как воспаление, повреждение, гибель клеток и/или острота зрения. В другом варианте осуществления изобретения терапевтическая эффективность циклофосфида может быть определена, например, по изменению таких параметров, как размер и/или число повреждений, увеличение повреждений, острота зрения, отек желтого пятна, внутри-



глазное давление и/или воспаление.

В одном из вариантов осуществления изобретения нехирургическое введение эффективного количества лекарственного состава в СХП приводит к снижению числа нежелательных побочных эффектов или клинических манифестаций по сравнению с побочными эффектами или клиническими манифестациями, возникающими при введении той же самой дозы лекарственного средства интравитреально, вовнутрь камеры, перорально или парентерально. В другом варианте осуществления изобретения нехирургическое введение эффективного количества лекарственного состава в СХП приводит к снижению одного или более нежелательных побочных эффектов или клинических манифестаций по сравнению с нежелательными побочными эффектами или клиническими манифестациями, возникающими при введении той же самой дозы лекарственного средства интравитреально, вовнутрь камеры, перорально или парентерально. Примерами побочных эффектов и клинических манифестаций, которые могут быть снижены или ослаблены, являются, но не ограничиваются ими, воспаление, побочные эффекты желудочно-кишечного тракта (например, диарея, тошнота, гастроэнтерит, рвота, кровотечения в желудочно-кишечном тракте, в прямой кишке и в двенадцатиперстной кишке, геморрагический панкреатит, черный стул, появляющийся в результате перфорации толстого кишечника, или кровянистый стул, и/или кровь при кашле); гематологические побочные эффекты (например, лейкопения, анемия, панцитопения и агранулоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, истинная эритроцитарная аплазия (PRCA), легкая кровоточивость при тромбозе глубоких вен и/или кровотечения неясной этиологии, то есть носовые кровотечения, кровотечения из полости рта, вагинальные кровотечения или кровотечения из прямой кишки); иммунологические побочные эффекты/клинические манифестации (например, иммуносупрессия, иммуносупрессия, вызывающая сепсис, условно-патогенные инфекции (инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, вирусом опоясывающего лишая и инвазивные инфекции, вызываемые кандидозом) и/или гиперинфекции); онкологические побочные эффекты/клинические манифестации (например, лимфома, лимфопролиферативное заболевание и/или саркома кожи, не являющаяся меланомой); почечные побочные эффекты/клинические манифестации (например, дизурия, частые позывы к мочеиспусканию, инфекции мочевых путей, гематурия, тубулярный некроз почек и/или ВК-вирусная нефропатия); метаболические побочные эффекты/клинические манифестации (например, отеки, гиперфосфатемия, гипокалемия, гипергликемия, гиперкалемия, опухлость, быстрое увеличение веса и/или увеличенная щитовидная железа); респираторные побочные эффекты/клинические манифестации (например, респираторная инфекция, одышка, сухой кашель при первичном туберкулезе, свистящие хрипы и/или заложенный нос); кожные побочные эффекты/клинические манифестации (например, акне, сыпь, дисгидротическая экзема, сыпь на коже, напоминающая папулосквамозную псориагическую сыпь, волдыри на коже, кровянистые выделения, язвы полости рта и/или выпадение волос); скелетно-мышечные побочные эффекты/клинические манифестации (например, миопатия и/или мышечные боли), печеночные побочные эффекты/клинические манифестации (например, гепатотоксичность и/или желтуха), абдоминальная боль, повышенная частота прерывания беременности в первый триместр, периоды аменореи, сильные головные боли, спутанность сознания, нарушение психического состояния, потеря зрения, эпилептические припадки (конвульсии), повышенная чувствительность к свету, сухой глаз, красный глаз, "зудящий" глаз и/или высокое кровяное давление. Как описано выше, снижение или ослабление побочных эффектов или клинических манифестаций представляет собой снижение или ослабление побочных эффектов или клинических манифестаций по сравнению с побочными эффектами или клиническими манифестациями, наблюдаемыми до введения лекарственного состава в СХП глаза пациента, или снижение или ослабление побочных эффектов или клинических манифестаций у пациента по сравнению со снижением или ослаблением побочных эффектов или клинических манифестаций, наблюдаемым после введения того же самого лекарственного средства интравитреально, вовнутрь камеры, парентерально или перорально.

В одном из вариантов осуществления изобретения нехирургическое введение эффективного количества лекарственного состава в СХП приводит к снижению числа симптомов хориоидальных расстройств по сравнению с числом симптомов, наблюдаемых у пациента до введения лекарственного средства в СХП, или по сравнению с числом симптомов, наблюдаемых у пациента после лечения лекарственным средством в той же дозе, вводимым интравитреально, вовнутрь камеры, перорально или парентерально.

В одном из вариантов осуществления изобретения нехирургическое введение лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидальных расстройств, вводимого в СХП одного или обоих глаз пациента, приводит к снижению числа нежелательных побочных эффектов или нежелательных клинических манифестаций по сравнению с числом нежелательных побочных эффектов или клинических манифестаций, наблюдаемых при введении лекарственного средства в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, перорально, местно или парентерально. В другом варианте осуществления изобретения нехирургическое введение эффективного количества лекарственного состава в СХП приводит к снижению тяжести побочных эффектов или клинических манифестаций у пациента, страдающего хориоидальным расстройством. В другом варианте осуществления изобретения тяжесть побочных эффектов или клинических манифестаций снижается по сравнению с тяжестью нежелательных побочных эффектов или клинических манифестаций при введении лекарственно-

го средства в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, перорально, местно или парентерально. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения субретинальная экссудация и/или субретинальное кровотечение у пациента, страдающего хориоидальным расстройством, снижается после введения лекарственного состава в СХП глаза пациента по сравнению с субретинальной экссудацией и/или субретинальным кровотечением до введения лекарственного средства в СХП. В другом варианте осуществления изобретения субретинальная экссудация и/или субретинальное кровотечение у пациента еще больше снижаются по сравнению со снижением субретинальной экссудации и/или субретинального кровотечения при введении того же самого лекарственного средства интравитреально, вовнутрь камеры, перорально, местно или парентерально.

Доставка лекарственного состава в СХП приводит к более длительному удерживанию лекарственного средства в ткани заднего сегмента глаза по сравнению с доставкой того же самого лекарственного средства, вводимого местно, интравитреально, вовнутрь камеры, перорально или парентерально. В одном из вариантов осуществления изобретения через 28 дней или более после введения одной дозы, концентрация лекарственного средства в ткани заднего сегмента глаза может составлять более чем 10 мкг/г. В другом варианте осуществления изобретения через 28 дней или более после введения одной дозы, концентрация лекарственного средства в ткани заднего сегмента глаза может составлять более чем 100 мкг/г. В другом варианте осуществления изобретения через 28 дней или более после введения одной дозы, концентрация лекарственного средства в ткани может составлять более чем 1000 мкг/г. Было обнаружено, что более гидрофобные лекарственные средства выводятся из СХП медленнее, чем лекарственные средства, обладающие лучшей растворимостью в воде. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав, вводимый в СХП, содержит более гидрофобное лекарственное средство.

В одном из своих вариантов настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего хориоидальным расстройством, где указанный способ включает нехирургическое введение лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидального расстройства (например, ингибитора ангиогенеза, такого как модулятор VEGF), в СХП одного или обоих глаз пациента, нуждающегося в лечении, где лекарственный состав, после его введения, в основном локализуется в заднем сегменте глаза. В другом варианте осуществления изобретения лекарственный состав в основном локализуется в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС). В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственное средство в основном локализуется в желтом пятне или в супрахориоидальном пространстве. В одном из вариантов осуществления изобретения для осуществления указанного способа применяются одна или более из описанных здесь микроигл.

В одном из вариантов осуществления изобретения способ лечения хориоидального расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включает нехирургическое введение лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидального расстройства, в супрахориоидальное пространство одного или обоих глаз пациента. В другом варианте осуществления изобретения эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидального расстройства включает эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, модулятора васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), модулятора тромбоцитарного фактора роста (PDGF), ингибитора ангиогенеза, иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав для лечения хориоидального расстройства, после его введения, выходит из участка введения и в основном локализуется в заднем сегменте глаза. В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь нехирургические способы способствуют более длительному удерживанию лекарственного средства в глазу по сравнению с удерживанием лекарственного средства в той же дозе, вводимого интравитреально, местно, парентерально или перорально.

Сообщалось, что у пациентов, которые проходили лечение глазной болезни посредством шунтирования или канюлирования или другими хирургическими способами, наблюдается заметное увеличение или снижение внутриглазного давления после начала проведения указанного способа лечения. В одном из вариантов осуществления изобретения внутриглазное давление (ВГД) у пациента, который проходил лечение по поводу расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, через 2, 10, 15 или 30 мин после введения лекарственного средства в супрахориоидальное пространство было почти таким же, как и до введения лекарственного средства для лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства. В одном из вариантов осуществления изобретения ВГД пациента, который проходил лечение по поводу расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, через 2, 10, 15 или 30 мин после введения лекарственного средства в супрахориоидальное пространство, не более чем на 10% отличалось от ВГД пациента до введения ему лекарственного средства для лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства. В одном из вариантов осуществления изобретения ВГД пациента, который проходил лечение по поводу расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, через 2, 10, 15 или 30 мин после введения лекарственного средства в супрахориоидальное пространство, не более чем на 20% отличалось от ВГД пациента до введения ему лекарственного средства для лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства. В одном из вариантов осуществления изобретения ВГД пациента, кото-

рый проходил лечение по поводу расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, через 2, 10, 15 или 30 мин после введения лекарственного средства в супрахориоидальное пространство, не более чем на 10-30% отличалось от ВГД пациента до введения ему лекарственного средства для лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства. В другом варианте осуществления изобретения эффективное количество лекарственного средства для лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства включает эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, модулятора васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), модулятора тромбоцитарного фактора роста (PDGF), ингибитора ангиогенеза, иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости.

В одном из вариантов осуществления изобретения хориоидальным расстройством, которое может быть подвергнуто лечению описанными здесь способами, являются неоваскуляризация хориоидальной оболочки, склероз хориоидальной оболочки, полипозная хориоидальная васкулопатия, центральная серозная хориоретинопатия, мультифокальная хориоретинопатия или хориоидальная дистрофия. Хориоидальная дистрофией является, например, центральная круговая хориоидальная дистрофия, ползучая хориоидальная дистрофия или общая центральная хориоидальная атрофия. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента, нуждающегося в лечении хориоидального расстройства, наблюдается субретинальная экссудация и кровотечение, и рассматриваемые здесь способы позволяют уменьшить такую субретинальную экссудацию и/или кровотечение по сравнению с субретинальной экссудацией и/или кровотечением, наблюдаемыми у пациента до введения лекарственного состава в СХП. В другом варианте осуществления изобретения у пациента, нуждающегося в лечении, наблюдается субретинальная экссудация и кровотечение, и такие субретинальная экссудация и кровотечение, наблюдаемые у пациента после проведения одного из указанных нехирургических способов лечения, описанных в настоящей заявке, снижаются по сравнению с субретинальной экссудацией и/или кровотечением, наблюдаемыми у пациента после интравитреальной терапии тем же самым лекарственным средством в той же самой дозе.

В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы обеспечивают эффективное лечение пациента, который уже проходил лечение по поводу хориоидального расстройства или расстройства заднего сегмента глаза, но который оказался невосприимчивым к такому лечению, или у которого такое лечение не дало удовлетворительного результата. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения пациент, подвергаемый лечению хориоидального расстройства или расстройства заднего сегмента глаза способами согласно изобретению, ранее уже проходил лечение по поводу хориоидального расстройства или расстройства заднего сегмента глаза, но оказался невосприимчивым к такому лечению, или такое лечение не дало удовлетворительного результата. Как очевидно для специалиста в данной области, у пациента, который оказался невосприимчивым к такому лечению, или у которого такое лечение не дало удовлетворительного результата, не наблюдалось ослабления симптомов или клинических манифестаций хориоидального расстройства или расстройства заднего сегмента глаза. В одном из вариантов осуществления изобретения указанными симптомами или клиническими манифестациями являются повреждение определенного размера, воспаление, отеки, снижение остроты зрения или помутнение стекловидного тела.

В одном из вариантов осуществления изобретения пациент, нуждающийся в лечении полипозной хориоидальной васкулопатии, был подвергнут лечению одним из рассматриваемых здесь нехирургических способов доставки лекарственного средства в СХП. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения пациенту, нуждающемуся в лечении, в СХП одного или обоих глаз вводят лекарственный состав, содержащий эффективное количество лекарственного средства для лечения ПХВ. В другом варианте осуществления изобретения введение лекарственного состава осуществляют с использованием описанного здесь устройства "микроигла". В другом варианте осуществления изобретения эффективное количество лекарственного средства для лечения ПХВ включает эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, модулятора васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), модулятора тромбоцитарного фактора роста (PDGF), ингибитора ангиогенеза, иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости.

ПХВ представляет собой аномальную хориоидальную васкулопатию, которая, очевидно, представляет собой вариант неоваскуляризации типа 1, хотя было высказано предположение, что ПХВ характеризуется специфической аномалией сосудов хориоидальной оболочки (см. публикацию Imamura et al. (2010). *Survey of Ophthalmology*, volume 55, p. 501-515, которая вводится в настоящее описание посредством ссылки). Сообщалось, что ПХВ чаще всего встречается у людей цветной расы, хотя были зарегистрированы случаи этого заболевания и у людей индоевропейской расы. (см. публикацию Imamura et al. (2010). *Survey of Ophthalmology*, volume 55, p. 501-515, которая вводится в настоящее описание посредством ссылки). Описанные здесь способы могут быть применены для лечения пациентов, принадлежащих как к цветной расе, так и к индоевропейской расе. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения пациентами, проходящими лечение по поводу ПХВ, являются пациенты, проживающие в странах Африки, Латинской Америки, Ближнего Востока или Азии. В другом варианте осуществления изобретения пациентами, проходящими курс лечения, являются пациенты индоевропейской расы.

Клинические манифестации у пациентов с ПХВ включают сосудистые патологии и серозные и серозно-геморрагические отслоения нейросенсорной области сетчатки и пигментного эпителия различных размеров, наблюдающиеся вокруг зрительного нерва или в центральной части желтого пятна. Субретинальная экссудация и/или кровотечение могут также наблюдаться у пациентов с ПХВ. В другом варианте осуществления изобретения в глазах пациента с ПХВ наблюдаются отложения липидов. Настоящее изобретение относится к снижению частоты встречаемости и/или тяжести клинических манифестаций ПХВ, наблюдающихся у пациента с ПХВ, проходящего курс лечения описанными здесь способами, по сравнению с частотой встречаемости и/или тяжестью таких клинических манифестаций до лечения. Так, например, у пациента, проходящего лечение по поводу ПХВ одним из рассматриваемых здесь нехирургических способов лечения, наблюдается снижение частоты встречаемости и/или тяжести сосудистой патологии по сравнению с частотой встречаемости и/или тяжестью сосудистой патологии, которые наблюдались у пациента до лечения с применением указанного нехирургического способа доставки лекарственного средства в СХП. В другом варианте осуществления изобретения тяжесть субретинальной экссудации и/или кровотечения у пациента с ПХВ снижается по сравнению с тяжестью субретинальной экссудации и/или кровотечения у пациента до его лечения описанными здесь нехирургическими способами доставки лекарственного средства в СХП. Лекарственные средства для лечения ПХВ, например ингибиторы ангиогенеза, модуляторы VEGF, модуляторы PDGF, противовоспалительные лекарственные средства или ингибиторы сосудистой проницаемости, более подробно описаны ниже.

В одном из вариантов осуществления изобретения пациент, подвергавшийся лечению по поводу ПХВ одним из описанных здесь нехирургических способов, также подвергался лечению по поводу другой глазной болезни. В другом варианте осуществления изобретения такой другой глазной болезнью являются друзы, серповидно-клеточная ретинопатия, центральная серозная ориоретинопатия, типичная неоваскулярная возрастная дегенерация желтого пятна (типа 1 или 2), меланоцитома зрительного нерва, круговая хориоидальная гемангиома, синдром "опрокинутого" диска, патологическая миопия, хориоидальная остеома, ретиальная микроангиопатия. Лечение другой глазной болезни может быть осуществлено описанными здесь нехирургическими способами доставки лекарственного средства в СХП или другими известными методами, такими как, например, интравитреальное или местное введение лекарственного средства.

В другом варианте осуществления изобретения описанный здесь способ лечения хориоидального расстройства, то есть нехирургической доставки лекарственного средства в СХП одного глаза или обоих глаз, представляет собой способ лечения пациента с центральной серозной хориоретинопатией (ЦСХ) (также известной как центральная серозная ретинопатия (ЦСР)). ЦСР представляет собой экссудативную хориоретинопатию и характеризуется экссудативным отслоением нейросенсорной области сетчатки с одновременным отслоением или без отслоения пигментного эпителия сетчатки (RPE). В некоторых случаях ЦСР приводит к метаморфопсии и микропсии. В некоторых случаях ЦСР характеризуется утечкой жидкости под сетчатку. Кроме того, у пациентов с ЦСР часто наблюдается снижение остроты зрения. В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемый здесь способ лечения пациента с ЦСР включает нехирургическое введение лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения ЦСР, в СХП одного глаза или обоих глаз пациента. В одном из вариантов осуществления изобретения указанное лекарственное средство вводят с помощью одной из описанных здесь микроигл. В другом варианте осуществления изобретения лекарственное средство для лечения ЦСР представляет собой противовоспалительное лекарственное средство, модулятор васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) (например, антагонист VEGF), модулятор тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (например, антагонист PDGF), ингибитор ангиогенеза, иммуносупрессорный агент или ингибитор сосудистой проницаемости. В другом варианте осуществления изобретения у пациента, подвергаемого лечению ЦСР одним из описанных здесь способов, наблюдается повышение остроты зрения по сравнению с остротой зрения у пациента до начала лечения. В другом варианте осуществления изобретения у пациента, подвергаемого лечению ЦСР, наблюдается снижение утечки жидкости под сетчатку по сравнению с утечкой жидкости под сетчатку, наблюдаемой у этого пациента до его лечения путем нехирургической доставки лекарственного средства в СХП.

В другом своем варианте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента с мультифокальным хориоидитом (МФХ). В одном из вариантов осуществления изобретения способ лечения МФХ включает нехирургическое введение лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения МФХ, в СХП одного или обоих глаз пациента, нуждающегося в лечении МФХ. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав вводят с помощью одной из описанных здесь микроигл. В другом варианте осуществления изобретения эффективное количество лекарственного средства для лечения МФХ включает эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, модулятора васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) (например, антагониста VEGF), модулятора тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (например, антагониста PDGF), ингибитора ангиогенеза, иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости. В одном из вариантов осуществления изобретения пациент с МФХ страдает умеренной близорукостью, а в другом варианте осуществления изобретения указанный пациент страдает двухсто-

ронней близорукостью. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента с МФХ наблюдаются симптомы заднего увеита, включая пониженную остроту зрения, симптом "летающие мушки", фотопсию, а также симптомы переднего увеита, такие как светобоязнь. В одном из вариантов осуществления изобретения у пациента с МФХ присутствуют клетки в стекловидном теле и/или во внешней камере. Офтальмоскопия пациентов с МФХ указывает на поражения желто-серого цвета на уровне пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и хориокапилляров. Размер таких поражений составляет приблизительно от 50 мкм до 1000 мкм, и такие поражения распределяются в перипапиллярной области. В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы способствуют уменьшению размера и/или числа поражений у пациента, проходящего лечение. В некоторых случаях острые поражения ассоциируются с субретинальной жидкостью и бахромчатыми краями. Острое заболевание может также ассоциироваться с гиперемией и отеками верхней части зрительного нерва, с цистовидными отеками желтого пятна и хориоидальной неоваскуляризацией желтого пятна и перипапиллярной области.

В одном из вариантов осуществления изобретения способ лечения пациента с МФХ включает нехирургическое введение лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения МФХ, в СХП одного или обоих глаз пациента, нуждающегося в лечении МФХ. В другом варианте осуществления изобретения указанный способ включает введение лекарственного состава в СХП одного или обоих глаз пациента с помощью одной из описанных здесь микроигл. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав вводят в СХП глаза пациента с помощью полой микроиглы, снабженной концевой частью и отверстием, через которое указанный состав поступает в СХП. В другом варианте осуществления изобретения эффективным количеством лекарственного средства для лечения МФХ является эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, ингибитора ангиогенеза, модулятора VEGF или ингибитора сосудистой проницаемости. В другом варианте осуществления изобретения у пациента, подвергаемого лечению по поводу МФХ, наблюдается снижение числа поражений (например, снижение числа поражений в ПЭС), уменьшение размера поражений (например, уменьшение размера поражений, наблюдающихся в ПЭС), снижение количества субретинальной жидкости, повышение остроты зрения или снижение степени хориоидальной неоваскуляризации по сравнению с числом поражений, размером поражений, количеством субретинальной жидкости, остротой зрения и хориоидальной неоваскуляризацией глаза пациента, который еще не проходил лечения по поводу МФХ способом согласно изобретению. В другом варианте осуществления изобретения у пациента, подвергаемого лечению по поводу МФХ, наблюдается снижение гиперемии и отеков верхней части зрительного нерва по сравнению с гиперемией и отеками верхней части зрительного нерва, наблюдающихся у пациента, который еще не проходил лечения нехирургическим способом доставки лекарственного средства в СХП согласно изобретению.

В одном из вариантов осуществления изобретения пациент, нуждающийся в лечении хориоидальной неоваскуляризации, проходил лечение одним из рассматриваемых здесь способов нехирургической доставки лекарственного средства в СХП. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения в СХП одного или обоих глаз пациента, нуждающегося в лечении, вводят лекарственный состав, содержащий эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидальной неоваскуляризации. В другом варианте осуществления изобретения введение лекарственного состава осуществляют с помощью описанного здесь устройства "микроигла". В одном из вариантов осуществления изобретения эффективным количеством лекарственного средства для лечения хориоидальной неоваскуляризации является эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, модулятора VEGF (например, антагониста VEGF), модулятора тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (например, антагониста PDGF), ингибитора ангиогенеза, иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости.

В одном из вариантов осуществления изобретения пациент, нуждающийся в лечении хориоидальной дистрофии, проходил лечение одним из рассматриваемых здесь способов нехирургической доставки лекарственного средства в СХП. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения в СХП одного или обоих глаз пациента, нуждающегося в лечении, вводят лекарственный состав, содержащий эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидальной дистрофии. В другом варианте осуществления изобретения эффективным количеством лекарственного средства для лечения хориоидальной дистрофии является эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, модулятора васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), модулятора тромбоцитарного фактора роста (PDGF), ингибитора ангиогенеза, иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости. В другом варианте осуществления изобретения введение лекарственного состава осуществляют с помощью описанного здесь устройства "микроигла". В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы лечения хориоидальной дистрофии способствуют ослаблению симптомов или клинической манифестации хориоидальной дистрофии в большей степени, чем это наблюдается в случае введения пациенту идентичного лекарственного средства местно, перорально, парентерально, интравитреально или вовнутрь камеры.

В другом варианте осуществления изобретения описанный здесь способ лечения хориоидального расстройства, то есть описанный здесь способ нехирургической доставки лекарственного средства в

СХП, представляет собой способ лечения пациента с точечной внутренней хориоретинопатией (ТВХ). В одном из вариантов осуществления изобретения способ лечения пациента с ТВХ включает нехирургическое введение лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения ТВХ, в СХП одного или обоих глаз пациента. В другом варианте осуществления изобретения указанный способ включает доставку лекарственного средства с помощью одной из описанных здесь микроигл. В одном из вариантов осуществления изобретения эффективным количеством лекарственного средства для лечения ТВХ является эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, ингибитора ангиогенеза, иммуносупрессорного агента, модулятора VEGF (например, антагониста VEGF), модулятора PDGF (например, антагониста PDGF) или ингибитора сосудистой проницаемости.

В одном из вариантов осуществления изобретения у пациента с ТВХ, подвергаемого лечению одним из рассматриваемых здесь способов введения лекарственного средства в СХП, наблюдается ослабление симптомов/клинических манифестаций ТВХ или уменьшение числа симптомов/клинических манифестаций ТВХ по сравнению с симптомами/клиническими манифестациями, наблюдаемыми у пациента до введения лекарственного средства в СХП. В другом варианте осуществления изобретения указанными симптомами/клиническими манифестациями являются воспаление, нечеткость зрения, фотопсия, центральная и/или периферическая скотома или метаморфопсия. В другом варианте осуществления изобретения указанными симптомами/клиническими манифестациями являются снижение остроты зрения, двухсторонние хориоретинальные поражения желто-белого цвета (например, диаметром приблизительно от 100 до 200 мкм) на уровне внутренней хориоидальной оболочки и пигментного эпителия сетчатки. Такие поражения обычно не ассоциируются с витритом и обычно не распространяются на среднюю периферическую область. Повреждения при ТВХ прогрессируют с образованием атрофических рубцов и оставляют галоподобные участки депигментации. В одном из вариантов осуществления изобретения у пациента с ТВХ, подвергнутого лечению одним из описанных здесь способов нехирургической доставки лекарственного средства в СХП, наблюдается снижение воспаления, уменьшение числа поражений или уменьшение размера поражений по сравнению с воспалением, числом поражений или размером поражений, наблюдаемых у пациента до проведения терапии. В другом варианте осуществления изобретения у пациента с ТВХ, подвергнутого лечению одним из описанных здесь способов нехирургической доставки лекарственного средства в СХП, наблюдается снижение воспаления, уменьшение числа поражений или уменьшение размера поражений по сравнению с воспалением, числом поражений или размером поражений у индивидуума после проведения терапии путем введения в СХП той же самой дозы лекарственного средства интравитреально, перорально, местно, парентерально или вовнутрь камеры.

В одном из вариантов осуществления изобретения описанным здесь способом лечения хориоидального расстройства является способ лечения пациента с хориоидальной дистрофией. В одном из вариантов осуществления изобретения указанный способ лечения пациента с хориоидальной дистрофией включает нехирургическое введение лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидальной дистрофии, в СХП одного или обоих глаз пациента, нуждающегося в лечении. В другом варианте осуществления изобретения указанный способ включает доставку лекарственного состава в СХП одного или обоих глаз пациента с помощью полой микроиглы, имеющей концевую часть и отверстие. В другом варианте осуществления изобретения эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидальной дистрофии включает эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства, модулятора васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) (например, антагониста VEGF), модулятора тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (например, антагониста PDGF), ингибитора ангиогенеза, иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости. В одном из вариантов осуществления изобретения микроиглу вводят в склеру, и лекарственный состав вливают в СХП через отверстие введенной микроиглы. В одном из вариантов осуществления изобретения хориоидальной дистрофией являются центральная ареолярная хориоидальная дистрофия (ЦАХД), центральная круговая хориоидальная дистрофия, ползучая хориоидальная дистрофия или общая центральная хориоидальная атрофия. В другом варианте осуществления изобретения пациент проходил лечение по поводу ЦАХД, где указанной ЦАХД является ЦАХД типа ЦАХД1, ЦАХД2 или ЦАХД3. В одном из вариантов осуществления изобретения ЦАХД ассоциируется с друзами. В другом варианте осуществления изобретения ЦАХД не ассоциируется с друзами.

В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы лечения хориоидальной дистрофии способствуют снижению числа симптомов хориоидальной дистрофии, наблюдаемых у пациента до проведения терапии. В другом варианте осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы лечения хориоидальной дистрофии способствуют снижению тяжести симптома(ов) хориоидальной дистрофии, наблюдаемого(ых) у пациента до проведения терапии.

В одном из вариантов описанных здесь способов лечения хориоидального расстройства, нехирургическую доставку лекарственного состава, содержащего эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидального расстройства, например эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства (например, стероидного соединения или НСПВС), модулятора васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) (например, антагониста VEGF), иммуносупрессорного агента,

ингибитора ангиогенеза (например, антагониста тромбоцитарного фактора роста (PDGF)) или ингибитора сосудистой проницаемости, в СХП одного или обоих глаз пациента, нуждающегося в лечении, осуществляют путем введения микроиглы в глаз пациента и вливания лекарственного средства в СХП через эту микроиглу, или введения лекарственного средства в СХП путем его нанесения на сплошную или полую микроиглу в виде покрытия. В одном из вариантов осуществления изобретения сплошную или полую микроиглу вводят в склеру. В одном из вариантов осуществления изобретения полую микроиглу с концевой частью и отверстием вводят в склеру, после чего лекарственный состав инъецируют или вливают через введенную микроиглу в супрахориоидальное пространство глаза. В другом варианте осуществления изобретения сплошную микроиглу, содержащую эффективное количество лекарственного средства для лечения хориоидального расстройства, нанесенное на микроиглу, вводят в склеру, после чего лекарственное средство начинает диффундировать в СХП глаза пациента.

Лекарственный состав, доставляемый в супрахориоидальное пространство глаза человека, подвергаемого лечению по поводу расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, может быть приготовлен в форме жидкого лекарственного средства, жидкого раствора, содержащего лекарственное средство в подходящем растворителе, или в форме жидкой суспензии. Жидкая суспензия может включать микрочастицы или наночастицы, диспергированные в жидком носителе, подходящем для вливания. В различных вариантах осуществления изобретения лекарственное средство присутствует в жидком носителе, в микрочастицах или наночастицах, или в указанном носителе и в указанных частицах. Лекарственный состав должен быть достаточно жидким, то есть таким, чтобы он мог проходить в супрахориоидальное пространство и удерживаться в нем, а также проходить в окружающие ткани заднего сегмента глаза. В одном из вариантов осуществления изобретения вязкость жидкого лекарственного состава составляет приблизительно 1 сПа при 37°C.

Для доставки в супрахориоидальное пространство и в ткани заднего сегмента глаза с помощью устройств "микроигла" и с применением способов согласно изобретению могут быть приготовлены лекарственные средства широкого ряда. Используемый здесь термин "лекарственное средство" означает любое профилактическое, терапевтическое или диагностическое средство, то есть ингредиент, подходящий для его использования в медицине. Лекарственное средство может быть выбрано из небольших молекул, белков, пептидов и их фрагментов, которые могут быть природными, синтезированными или продуцированными рекомбинантными методами. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения лекарственным средством, доставляемым в супрахориоидальное пространство описанными здесь нехирургическими способами, являются антитело или его фрагмент (например, Fab-, Fv- или Fc-фрагмент). В некоторых вариантах осуществления изобретения лекарственным средством является антигенсвязывающая молекула, принадлежащая к определенным подгруппам иммуноглобулинов, такая как Fv-фрагмент иммуноглобулина, миниантитело, диантитело и т.п., описанные в патенте США № 6773916, который во всей своей полноте и во всех целях вводится в настоящее описание посредством ссылки. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственным средством является гуманизированное антитело или его фрагмент.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственное средство выбирают из подходящего олигонуклеотида (например, антисмысловых олигонуклеотидных агентов), полинуклеотида (например, терапевтической ДНК), рибозима, дцРНК, киРНК, РНКи, векторов для генотерапии и/или вакцины. В другом варианте осуществления изобретения лекарственным средством является аптамер (например, олигонуклеотидная или пептидная молекула, которая связывается со специфической молекулой-мишенью). В другом варианте осуществления изобретения лекарственный состав, доставляемый рассматриваемыми здесь способами, содержит низкомолекулярное лекарственное средство, эндогенный белок или его фрагмент, или эндогенный пептид или его фрагмент.

Репрезентативными примерами лекарственных средств для доставки в глазные ткани являются противовоспалительные средства, включая, но не ограничиваясь ими, стероиды, иммуносупрессорные агенты, антиметаболиты, ингибиторы Т-клеток, алкилирующие агенты, биологические средства, антагонисты TNF (например, антагонисты TNF- $\alpha$ ), антагонисты VEGF и/или нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС).

Неограничивающими примерами специфических лекарственных средств и лекарственных средств конкретного класса, которые могут быть доставлены в супрахориоидальное пространство для лечения расстройств заднего сегмента глаза, являются миотические средства (например, пилокарпин, карбахол, физостигмин), симпатомиметики (например, адреналин, дипивефрин), ингибиторы фермента угольная кислота-ангидраза (например, ацетазоламид, дорсоламид), антагонисты VEGF, антагонисты PDGF, НСПВС, стероиды, простагландины, противомикробные соединения, включая антибактериальные и противогрибковые средства (например, хлорамфеникол, хлортетрациклин, ципрофлоксацин, фрамицетин, фузидиновую кислоту, гентамицин, неомицин, норфлоксацин, офлоксацин, полимиксин, пропамидин, тетрациклин, тобрамицин, хинолины), ингибиторы альдоза-редуктазы, противовоспалительные и/или противоаллергические соединения (например, стероидные соединения, такие как триамцинолон, бетаметазон, клобетазон, дексаметазон, фторметолон, гидрокортизон, преднизолон, и нестероидные соединения, такие как антазолин, бромфенак, диклофенак, индометацин, лодоксамид, сапрофен, кромогликат



натрия), искусственные слезы/лекарственные средства для лечения "сухого глаза", местные анестетики (например, аметокаин, лигнокаин, оксбупрокаин, прокисметакан), циклоспорин, диклофенак, урогастрон и факторы роста, такие как эпидермальный фактор роста, мидриатические средства и средства для лечения циклопегии, митомицин С, ингибиторы коллагеназы и лекарственные средства для лечения возвратной дегенерации желтого пятна, такие как пегатаниб-натрий, ранибизумаб и бевацизумаб.

Как описано в настоящей заявке, в некоторых вариантах осуществления изобретения рассматриваются способы доставки лекарственного состава, содержащего эффективное количество ингибитора ангиогенеза, противовоспалительного лекарственного средства (например, стероида или НСПВС), модулятора VEGF (например, антагониста VEGF), модулятора PDGF (например, антагониста PDGF), иммуносупрессорного агента или ингибитора сосудистой проницаемости, в СХП глаза пациента, нуждающегося в лечении.

В одном из вариантов осуществления изобретения ингибиторами ангиогенеза являются антагонист интегрина, антагонист селектина, антагонист адгезивной молекулы (например, антагонист молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1, ICAM-2, ICAM-3, молекулы эндотелиальной адгезии тромбоцитов (PCAM), молекулы васкулярной клеточной адгезии (VCAM)), антиген 1, ассоциированный с лимфоцитарной функцией (LFA-1)), антагонист основного фактора роста фибробластов, модулятор васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) или модулятор тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (например, антагонист PDGF). В одном из вариантов осуществления изобретения антагонистом интегрина, доставляемым описанными здесь способами, является низкомолекулярный антагонист интегрина, например антагонист, описанный в публикации Paolillo et al. *Mini Rev Med Chem*, 2009, volume 12, p. 1439-1446 (которая во всей своей полноте вводится в настоящее описание посредством ссылки), или антагонист цитокина, индуцирующего адгезию лейкоцитов, или антагонист фактора роста (например, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF)), описанные в патенте США № 6524581, который во всей своей полноте вводится в настоящее описание посредством ссылки. В другом варианте осуществления изобретения лекарственным средством может быть диагностический агент, такой как контрастное вещество, известное специалистам.

В одном из вариантов осуществления изобретения время внутриглазной полужизни ингибитора ангиогенеза до его элиминации ( $t_{1/2}$ ), вводимого в СХП, превышает внутриглазное  $t_{1/2}$  ингибитора ангиогенеза, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя внутриглазная максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) ингибитора ангиогенеза, вводимого в идентичной дозе в СХП описанными здесь способами, превышает внутриглазную  $C_{\max}$  ингибитора ангиогенеза, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя площадь под кривой ( $AUC_{0-t}$ ), определенная для ингибитора ангиогенеза, находящегося внутри глаза и введенного в СХП описанными здесь способами, превышает  $AUC_{0-t}$ , определенную для ингибитора ангиогенеза, находящегося внутри глаза и введенного в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально.

В одном из вариантов осуществления изобретения ингибитором ангиогенеза, доставляемым с применением описанных здесь способов и устройств, являются интерферон-гамма 1 $\beta$ , интерферон-гамма 1 $\beta$  (Actimmune®) в комбинации с пирфенидоном, ACUHTRO28,  $\alpha$ V $\beta$ 5, аминобензоат калия, амилоид Р, ANG1122, ANG1170, ANG3062, ANG3281, ANG3298, ANG4011, анти-CTGF РНКи, аплидин, мембранный экстракт астрагала *Salvia* и *Schisandra chinensis*, блокатор атеросклеротических бляшек, Azol, AZX100, BB3, антитело против фактора роста соединительных тканей, CT140, даназол, Esbriet, EXC001, EXC002, EXC003, EXC004, EXC005, F647, FG3019, фиброкорин, фоллистатин, FT011, ингибитор галектина-3, GKT137831, GMCT01, GMCT02, GRMD01, GRMD02, GRN510, Heberon Alfa R, интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$ , ITMN520, JKB119, JKB121, JKB122, KRX168, антагонист рецептора LPA1, MGN4220, MIA2, олигонуклеотид микроРНК 29a, MM10100, носкапин, PBI4050, PBI4419, ингибитор PDGFR, PF-06473871, PGN0052, пиреспа, пирфенекс, пирфенидон, плитидексин, PRM151, Px102, PYN17, PYN22 с PYN17, реливерген, гибридный белок rhPTX2, RXI109, секретин, STX100, ингибитор TGF- $\beta$ , трансформирующий фактор роста, олигонуклеотид  $\beta$ -рецептора 2, VA999260 или XV615.

Специфическими ингибиторами эндогенного ангиогенеза, доставляемыми описанными здесь способами, являются эндостатин, С-концевой 20 кДа-фрагмент, происходящий от коллагена типа XVIII, ангиостатин (38 кДа-фрагмент плазмينا) или член семейства белков тромбоспондинов (TSP). В другом варианте осуществления изобретения ингибитором ангиогенеза являются TSP-1, TSP-2, TSP-3, TSP-4 и TSP-5. Другими ингибиторами эндогенного ангиогенеза, доставляемыми описанными здесь способами лечения хориоидального расстройства, являются растворимый рецептор VEGF, например растворимый VEGFR-1 и нейропиплин 1 (NPR1), ангиопозтин-1, ангиопозтин-2, вазостатин, кальретикулин, тромбоцитарный фактор-4, тканевый ингибитор металлопротеиназы (TIMP) (например, TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4), хрящевой ингибитор ангиогенеза (например, пептил тропонин I и хондромодулин I), дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом 1 тромбоспондина, интерферон (IFN) (например, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ,



IFN- $\gamma$ ), хемокин, например хемокин, имеющий мотив C-X-C (например, CXCL10, также известный как белок 10, индуцированный интерфероном-гамма, или небольшой индуцибельный цитокин B10), цитокин интерлейкин (например, IL-4, IL-12, IL-18), протромбин, фрагмент антитромбина III, пролактин, белок, кодируемый геном TNFSF15, остеопонтин, маспин, канстатин и белок, родственник пролиферину.

В одном из вариантов осуществления изобретения ингибитором ангиогенеза, доставляемым описанными здесь способами лечения хориоидального расстройства, является антитело. В другом варианте осуществления изобретения указанным антителом является гуманизированное моноклональное антитело. В еще одном варианте осуществления изобретения указанным гуманизированным моноклональным антителом является бевацизумаб.

В одном из вариантов осуществления изобретения описанные здесь способы и устройства для нехирургического лечения могут быть применены в генотерапии. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения указанный способ включает введение жидкого лекарственного состава в супрахориоидальное пространство для доставки выбранных ДНК, РНК или олигонуклеотидов в глазные ткани-мишени.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственное средство используется для лечения хориоидального расстройства. В другом варианте осуществления изобретения лекарственным средством для лечения хориоидального расстройства является нуклеиновая кислота, вводимая для ингибирования экспрессии гена. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения нуклеиновой кислотой является микрорибонуклеиновая кислота (микроРНК), короткая интерферирующая РНК (ки-РНК), короткая шпилечная РНК (кшРНК) или двухцепочечная РНК (дцРНК), которые нацелены на ген, участвующий в ангиогенезе. В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы лечения хориоидального расстройства включают введение молекулы РНК в СХП пациента, нуждающегося в этом. В другом варианте осуществления изобретения молекулу РНК вводят в СХП с помощью одной из описанных здесь микроигл. В одном из вариантов осуществления изобретения пациента подвергают лечению ПХВ, где указанный способ лечения включает нацеливание молекулы РНК на гены HTRA1, CFH, эластин или ARMS2, так, чтобы такая молекула РНК, после ее введения, ингибировала экспрессию гена-мишени у пациента. В другом варианте осуществления изобретения геном-мишенью является CFH, а молекула РНК нацелена на полиморфизм, выбранный из rs3753394, rs800292, rs3753394, rs6680396, rs1410996, rs2284664, rs1329428 и rs1065489. В другом варианте осуществления изобретения пациента подвергают лечению хориоидальной дистрофии, где указанное лечение включает нацеливание молекулы РНК на ген PRPH2. В другом варианте осуществления изобретения молекула РНК нацелена на мутацию в гене PRPH2.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственным средством, доставляемым в супрахориоидальное пространство описанными здесь нехирургическими способами (например, с помощью микроигл и описанных здесь способов), является сиролimus (Rapamycin®, Rapamune®). В одном варианте осуществления изобретения описанные здесь нехирургические способы доставки лекарственных средств могут быть использованы в сочетании с рапамицином для лечения, предотвращения и/или облегчения заболеваний или расстройств широкого ряда, таких как, но не ограничивающихся ими: новообразования брюшной полости, синдром приобретенного иммунодефицита, острый коронарный синдром, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый нелимфобластный лейкоз, аденокарцинома, аденома, аденомиоэпителиома, заболевания придатков, анапластическая астроцитома, анапластическая крупноклеточная лимфома, анапластическая плазмочитома, анемия, стенокардия, ангиоиммунобластная лимфоаденопатия с диспротеинемией, ангиомиолипома, артериальные окклюзионные заболевания, атеросклероз, астроцитома, атеросклероз, аутоиммунные заболевания, В-клеточные лимфомы, расстройства свертывания крови, протеинурия крови, рак кости, заболевания костного мозга, заболевания головного мозга, опухоли головного мозга, опухоли молочной железы, опухоли бронхов, карциноидный синдром, карциноидная опухоль, карцинома, плоскоклеточная карцинома, заболевания центральной нервной системы, новообразования центральной системы, хориоидальные заболевания, новообразование хориоидального сплетения, хориоидальная неоваскуляризация, хориоидит, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, хронические миелолипролиферативные расстройства, хронический нейтрофильный лейкоз, очевидно, почечноклеточная гипернефрома, заболевания толстой кишки, новообразования толстой кишки, новообразования прямой и ободочной кишки, заболевания коронарной артерии, ишемическая болезнь, окклюзия коронарной артерии, коронарный рестеноз, коронарный стеноз, коронарный тромбоз, кожная Т-клеточная лимфома, сахарный диабет, новообразования пищеварительных органов, синдромы "сухой глаз", болезни уха, отеки, новообразования эндокринных желез, заболевания эндокринной системы, новообразования эндометрия, стромальные опухоли эндометрия, саркома Юинга, экзантема, глазные новообразования, фиброз, фолликулярная лимфома, заболевания желудочно-кишечного тракта, новообразования желудочно-кишечного тракта, новообразования половых органов, глиобластома, глиома, глиосаркома, реакция "трансплантат против хозяина", болезни крови, гематологические новообразования, геморрагические расстройства, нарушения гемостаза, болезнь Ходжкина, ходжкинская лимфома, гемологический синдром истощения, иммунобластная лимфоаденопатия, синдром иммунодефицита, иммуно-

пролиферативные расстройства, инфаркт, воспаление, кишечные заболевания, кишечные новообразования, ишемия, рак почек, болезни почек, новообразования почек, лейкоз, В-клеточный лейкоз, лимфоидное заболевание, рак печени, заболевания печени, болезни легких, заболевания лимфатической системы, лимфобластная лимфома, лимфома, дегенерация желтого пятна, отек желтого пятна, меланома, новообразования полости рта, множественная миелома, миелодиспластические синдромы, миелофиброз, миелопролиферативные расстройства, нейроэктодермальные опухоли, нейроэндокринные опухоли, нейроэпителиома, нейрофиброма, рак почек, заболевания дыхательных путей, дегенерация сетчатки, заболевания сетчатки, новообразования сетчатки, ретинобластома, рабдомиосаркома, новообразования грудной клетки, увеит, сосудистые заболевания, макроглобулинемия Вальденстрема и мокрая дегенерация желтого пятна. Кроме того, доставка рапамицина с применением рассматриваемых здесь микроигл и способов может быть объединена с введением одного или более перечисленных здесь агентов или других агентов, известных специалистам.

В одном из вариантов осуществления изобретения ингибитором ангиогенеза, доставляемым в супрахоориональное пространство описанными здесь нехирургическими способами, является антагонист члена семейства тромбоцитарных факторов роста (PDGF), например лекарственное средство, которое ингибирует, снижает или модулирует уровень передачи сигнала и/или активность PDGF-рецепторов (PDGFR). Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения антагонист PDGF, доставляемый в супрахоориональное пространство для лечения хорионального расстройства, представляет собой анти-PDGF аптамер, анти-PDGF антитело или его фрагмент, анти-PDGFR антитело или его фрагмент или низкомолекулярный антагонист. В одном из вариантов осуществления изобретения антагонистом PDGF является антагонист PDGFR- $\alpha$  или PDGFR- $\beta$ . В одном из вариантов осуществления изобретения антагонистом PDGF является анти-PDGF- $\beta$  аптамер E10030, сунитиниб, акситиниб, сорефениб, иматиниб, мезилат иматиниба, нинтеданиб, пазопаниб-HCl, понатиниб, МК-2461, довитиниб, пазопаниб, креноланиб, PP-121, телатиниб, иматиниб, KR633, CP673451, TSU-68, Ki8751, амуватиниб, тивозаниб, мазитиниб, дифосфат мотезаниба, дилактат довитиниба, линифаниб (ABT-869).

В одном из вариантов осуществления изобретения время внутриглазной полужизни антагониста PDGF до его элиминации ( $t_{1/2}$ ), вводимого в СХП, превышает внутриглазное  $t_{1/2}$  антагониста PDGF, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя внутриглазная максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) антагониста PDGF, вводимого в СХП описанными здесь способами, превышает внутриглазную  $C_{max}$  антагониста PDGF, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя площадь под кривой ( $AUC_{0-t}$ ), определенная для антагониста PDGF, находящегося внутри глаза и введенного в СХП описанными здесь способами, превышает  $AUC_{0-t}$ , определенную для антагониста PDGF, находящегося внутри глаза и введенного в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально.

В некоторых вариантах осуществления изобретения лекарственным средством, доставляемым в супрахоориональное пространство с применением описанных здесь микроигл и способов, является модулятор васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF). Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения модулятором VEGF является антагонист VEGF. В одном из вариантов осуществления изобретения модулятором VEGF является антагонист киназы VEGF-рецептора, анти-VEGF антитело или его фрагмент, антитело против рецептора VEGF, анти-VEGF аптамер, низкомолекулярный антагонист VEGF, тиазолидиндион, хинолин или сконструированный белок с анкириновыми повторами (DARPin).

В одном из вариантов осуществления изобретения антагонистом VEGF, доставляемым описанными здесь нехирургическими способами, является антагонист рецептора VEGF (VEGFR), то есть лекарственное средство, которое ингибирует, снижает или модулирует уровень передачи сигнала и/или активность VEGFR. VEGFR может представлять собой мембраносвязанный или растворимый VEGFR. В другом варианте осуществления изобретения VEGFR представляет собой VEGFR-1, VEGFR-2 или VEGFR-3. В одном из вариантов осуществления изобретения антагонист VEGF нацелен на белок VEGF-C. В другом варианте осуществления изобретения модулятором VEGF является антагонист тирозинкиназы или тирозинкиназного рецептора. В другом варианте осуществления изобретения модулятором VEGF является модулятор белка VEGF-A. В еще одном варианте осуществления изобретения антагонистом VEGF является моноклональное антитело. В другом варианте осуществления изобретения моноклональным антителом является гуманизированное моноклональное антитело.

В одном из вариантов осуществления изобретения время внутриглазной полужизни антагониста VEGF до его элиминации ( $t_{1/2}$ ), вводимого в СХП, превышает внутриглазное  $t_{1/2}$  антагониста VEGF, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя внутриглазная максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) антагониста VEGF, вводимого в СХП описанными здесь способами, превышает внутриглазную  $C_{max}$  антагониста VEGF, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя площадь под кривой ( $AUC_{0-t}$ ), опре-

деленная для антагониста VEGF, находящегося внутри глаза и введенного в СХП описанными здесь способами, превышает  $AUC_{0-t}$ , определенную для антагониста VEGF, находящегося внутри глаза и введенного в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально.

В одном из вариантов осуществления изобретения описанные здесь нехирургические способы, иглы и/или устройства применяются для доставки одного из нижеследующих модуляторов VEGF в супрахориоидальное пространство глаза для лечения одного или более описанных здесь расстройств заднего сегмента глаза или хориоидальных расстройств, где указанным модулятором являются AL8326, антитело 2C3, антитело AT001, HyBEV, бевацизумаб (Avastin®), ANG3070, антитело APX003, антитело APX004, понатиниб (AP24534), BDM-E, антитело VGX100 (VGX100 CIRCADIAN), VGX200 (моноклональное антитело против c-fos-индуцированного фактора роста), VGX300, COSMIX, антитело DLX9G3/1008, ENMD2076, малат сунитиниба (Sutent®), INDUS815C, антитело R84, KD019, NM3, аллогенные мезенхимные клетки-предшественники, объединенные с антагонистом VEGF (например, анти-VEGF антителом), MGCD265, MG516, ингибитор киназного VEGF-рецептора, MP0260, NT503, биспецифическое анти-DLL4/VEGF антитело, PAN90806, Palomid 529, антитело BD0801, XV615, люцитамиб (AL3810, E3810), AMG706 (дифосфат мотезамиба), AAV2-SFLT01, растворимый рецептор Flt1, педираниб (Receptin™), AV-951, тивозаниб (KRN-951), регорафениб (Stivarga®), воласертиб (BI6727), CEP11981, KH903, левватиниб (E7080), мезилат левватиниба, терамепрокол (EM1421), ранибизумаб (Lucentis®), гидрохлорид пазопаниба (Votrient™), PF00337210, PRS050, SP01 (куркумин), оротат карбоксиамидотриазола, гидроксихлорохин, линифаниб (ABT869, RG3635), ацетонид алуоцинолона (Iluvien®), ALG1001, AGN150998, DARPin MP0112, AMG386, понатиниб (AP24534), AVA101, нинтеданиб (Vargatef™), BMS690514, KH902, голватиниб (E7050), эверолимус (Atemitor®), лактат довитиниба (TKI258, CHIR258), ORA101, ORA102, акситиниб (Inlyta®, AG013736), плитидексин (Aplidin®), PTC299, афлиберцепт (Zaltrap®, Eylea®), пегаптаниб-натрий (Macugen™, LI900015), вертепорфин (Visudyne®), буцилламин (Rimatil, Lamin, Brimani, Lamit, Boomiq), антитело R3, антитело AT001/r84, тропонин (BLS0597), EG3306, ваталаниб (PTK787), Bmab100, GSK2136773, анти-VEGFR альтераз, Avila, CEP7055, CLT009, ESBA903, анти-VEGF антитело HuMax, GW654652, HMPL010, GEM220, HYB676, JNJ17029259, TA593, антитело XtendVEGF, Nova21012, Nova21013, CP564959, анти-VEGF антитело Smart, AG028262, AG13958, CVX241, SU14813, PRS055, PG501, PG545, PT1101, TG100948, ICS283, XL647, гидрохлорид энзастаурина (LY317615), BC194, хинолины, COT601M06.1, COT604M06.2, MabionVEGF, SIR-сферы, связанные с анти-VEGF антителом или анти-VEGF-R антителом, апатиниб (YN968DI) и AL3818. Кроме того, доставка антагониста VEGF с применением описанных здесь микроигл и нехирургических способов может быть объединена с введением одного или более перечисленных здесь агентов или других известных агентов, присутствующих в одном составе или во многих составах.

В одном из вариантов осуществления изобретения доставку антагониста VEGF в супрахориоидальное пространство глаза человека с применением рассматриваемых здесь микроигл и способов осуществления для лечения, предупреждения и/или облегчения одного или более расстройств заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения расстройством заднего сегмента глаза является заболевание сетчатки. В другом варианте осуществления изобретения расстройством заднего сегмента глаза является заболевание хориоидальной оболочки глаза. В еще одном варианте осуществления изобретения расстройством заднего сегмента глаза является заболевание зрительного нерва. В одном из вариантов осуществления изобретения расстройство заднего сегмента глаза выбрано из дегенерации желтого пятна; возрастной дегенерации желтого пятна; возрастной неоваскулярной дегенерации желтого пятна; возрастной субфовеальной неоваскулярной дегенерации желтого пятна; отека желтого пятна; отека желтого пятна после окклюзии вены сетчатки; отека желтого пятна, ассоциированного с окклюзией вены сетчатки (ОВС); диабетического отека желтого пятна; отека желтого пятна, вызываемого окклюзией венозного сплетения сетчатки; отека желтого пятна, вызываемого окклюзией центральной вены сетчатки; окклюзии венозного сплетения сетчатки; окклюзии центральной вены сетчатки; неоваскуляризации; хориоидальной неоваскуляризации; субфовеальной хориоидальной неоваскуляризации; нарушения зрения, вызываемого диабетическими отеками желтого пятна; диабетической ретинопатии; синдрома "сухой глаз" (воспаления и повреждения тканей роговицы при синдроме "сухой глаз"); отслоения сетчатки; заболеваний сетчатки; пигментного ретинита; окклюзии вены сетчатки; окклюзии венозного сплетения сетчатки; окклюзии центральной вены сетчатки; близорукости; патологической близорукости; нейродегенеративных заболеваний, глазной неоваскуляризации; рака глаз; увеита; глаукомы; склерита; глазного саркоидоза; неврита зрительного нерва; язвы роговицы; глазного аутоиммунного расстройства или ретинита.

В одном из своих вариантов настоящее изобретение относится к способам лечения хориоидального расстройства (например, неоваскуляризации хориоидальной оболочки, полипозной хориоидальной васкулопатии, центральной серозной хориоретинопатии, мультифокальной хориоретинопатии), где указанные способы включают введение в супрахориоидальное пространство глаза пациента, нуждающегося в этом, лекарственного состава, содержащего эффективное количество противовоспалительного лекарственного средства.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственное средство, доставляемое в супрахориоидальное пространство глаза пациента с применением описанных здесь нехирургических способов лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, уменьшает, ингибирует, предотвращает и/или ослабляет воспаление, где указанным лекарственным средством является противовоспалительное лекарственное средство. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав, доставляемый в СХП глаза пациента, нуждающегося в этом, описанными здесь способами, содержит эффективное количество иммуносупрессорного агента. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения иммуносупрессорным агентом являются глюкокортикоид, ингибитор цитокина, цитостатический агент, алкилирующий агент, антиметаболит, аналог фолиевой кислоты, цитотоксический антибиотик, интерферон, опиоид, антитело против Т-клеточного рецептора или антитело против рецептора IL-2. В одном из вариантов осуществления изобретения иммуносупрессорным агентом является антиметаболит, где указанным антиметаболитом являются аналог пурина, аналог пиримидина, аналог фолиевой кислоты или ингибитор синтеза белка. В другом варианте осуществления изобретения иммуносупрессорным агентом является ингибитор интерлейкина-2 (например, безиликсимаб или даклизумаб). Другими иммуносупрессорными агентами, которые могут быть использованы в описанных здесь способах и составах, являются, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, нитрозомочевина, метотрексат, азатиоприн, меркаптопурин, фторурацил, дактиномицин, антрациклин, митомицин С, блеомицин, митрамицин, муромонаб-CD3, циклоспорин, такролимус, сиролимус или микофенолят. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав содержит эффективное количество микофенолята.

В одном из вариантов осуществления изобретения время внутриглазной полужизни иммуносупрессорного агента до его элиминации ( $t_{1/2}$ ), вводимого в СХП, превышает внутриглазное  $t_{1/2}$  иммуносупрессорного агента, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя внутриглазная максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) иммуносупрессорного агента, вводимого в СХП описанными здесь способами, превышает внутриглазную  $C_{\max}$  иммуносупрессорного агента, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя площадь под кривой ( $AUC_{0-t}$ ), определенная для иммуносупрессорного агента, находящегося внутри глаза и введенного в СХП описанными здесь способами, превышает  $AUC_{0-t}$ , определенную для иммуносупрессорного агента, находящегося внутри глаза и введенного в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав, доставляемый в СХП глаза пациента, нуждающегося в этом, описанными здесь способами, содержит эффективное количество ингибитора сосудистой проницаемости. В одном из вариантов осуществления изобретения ингибитором сосудистой проницаемости является антагонист васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) или ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE). В другом варианте осуществления изобретения ингибитором сосудистой проницаемости является ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE), а ингибитором ACE является каптоприл.

В одном из вариантов осуществления изобретения время внутриглазной полужизни ингибитора сосудистой проницаемости до его элиминации ( $t_{1/2}$ ), вводимого в СХП, превышает внутриглазное  $t_{1/2}$  ингибитора сосудистой проницаемости, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя внутриглазная максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) ингибитора сосудистой проницаемости, вводимого в СХП описанными здесь способами, превышает внутриглазную  $C_{\max}$  ингибитора сосудистой проницаемости, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя площадь под кривой ( $AUC_{0-t}$ ), определенная для ингибитора сосудистой проницаемости, находящегося внутри глаза и введенного в СХП описанными здесь способами, превышает  $AUC_{0-t}$ , определенную для ингибитора сосудистой проницаемости, находящегося внутри глаза и введенного в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственным средством является стероидное или нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (НСПВС). В другом варианте осуществления изобретения противовоспалительным лекарственным средством является антитело или его фрагмент, противовоспалительный(е) пептид(ы) или противовоспалительный(е) аптамер(ы). Как рассматривается в настоящей заявке, доставка противовоспалительного лекарственного средства в супрахориоидальное пространство является более эффективной, чем введение того же самого лекарственного средства перорально, интравитреально, вовнутрь камеры, местно и/или парентерально. Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения терапевтический эффект лекарственного средства, вводимого в супрахориоидальное пространство, превышает терапевтический эффект того же самого лекарственного средства, вводимого в той же дозе перорально, интравитреально, местно или парентерально. В одном из вариантов осуществления изобретения время внутриглазной полужизни антагониста PDGF до его элиминации ( $t_{1/2}$ ), вводимого в СХП, превышает внутриглазное  $t_{1/2}$  противовоспалительного лекарст-

венного средства, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя внутриглазная максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) противовоспалительного лекарственного средства, вводимого в СХП описанными здесь способами, превышает внутриглазную  $C_{\max}$  противовоспалительного лекарственного средства, вводимого в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя площадь под кривой ( $AUC_{0-t}$ ), определенная для противовоспалительного лекарственного средства, находящегося внутри глаза и введенного в СХП описанными здесь способами, превышает  $AUC_{0-t}$ , определенную для противовоспалительного лекарственного средства, находящегося внутри глаза и введенного в той же дозе интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально.

Стероидными соединениями, которые могут быть введены рассматриваемыми здесь способами, являются гидрокортизон, гидрокортизон-17-бутират, гидрокортизон-17-ацепонат, гидрокортизон-17-бутепрат, кортизон, пивалат тиксокортола, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, ацетонид триамцинолона, мометазон, амцинонид, будезонид, дезонид, флуоцинонид, гальцинонид, бетаметазон, дипропионат бетаметазона, дексаметазон, флуокортолон, гидрокортизон-17-валерат, галометазон, дипропионат альклометазона, предникарбат, клобетазон-17-бутират, клобетазол-17-пропионат, капроат флуокортолона, пивалат флуокортолона, ацетат и предникарбат флупреднидена.

НСПВС конкретных классов, которые могут быть введены рассматриваемыми здесь способами, являются салицилаты, производные пропионовой кислоты, производные уксусной кислоты, производные енольной кислоты, производные феномальной кислоты и ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2). В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы могут быть применены для доставки одного или более из нижеследующих НСПВС в СХП глаза пациента, нуждающегося в этом, где указанными НСПВС являются ацетилсалициловая кислота, дифлунизал, салсалат, ибупрофен, дексипрофен, напроксен, фенпрофен, кеотпрофен, декскетпрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсапрофен, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак или набуметон, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам или изоксикам, мефанамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота, целекоксиб, рефекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, лумиракоксиб, эторикаксиб или фирококсиб.

Другими примерами противовоспалительных лекарственных средств, которые могут быть использованы в рассматриваемых здесь способах лечения расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, неоваскуляризации хориоидальной оболочки глаза или субретинальной экссудации, являются, но не ограничиваются ими: микофенолят, ремиказа, непафенак, агонист(ы) 19AV, агонисты 19GJ, аналоги 2MD, 4SC101, 4SC102, 57-57, антагонист рецептора 5HT<sub>2</sub>, 64G12, A804598, A967079, AAD2004, AB1010, AB224050, абатацепт, этарацизумаб (Abegrin<sup>TM</sup>), Abevac®, AbGn134, ABGL68, Ahki, ABN912, ABR215062, ABR224050, циклоспорин (Abrammune®), докозанол (бегениловый спирт Abreve®), ABS15, ABS4, ABS6, ABT122, ABT325, ABT494, ABT874, ABT963, ABXIL8, ABXRB2, AC430, Accenetra, хлорид лизоцима (Acdeam®), ACE772, ацеклофенак (Acebloc, Acebid, Acenac), ацетаминофен, хлорзоксазон, серрапептаза, гидрохлорид тизанидина, бетадекс, Aceclorgesic Plus, Aceclon, Acecloren, Aceclorism, ацекрона, Aceffein, ацететацин, асприн (Acenterine), ацеталь-SP (ацеклофенак - комбинация: ибупрофен, ацетил-G, ацетилсалицилат DL-лизин, ацетилсалициловая кислота, аликот, ацифин, Acik, Aclocen, Acloflam-II, Aclomore, ACLON, A-CQ, ACS15, актарит, актемпра, Acthelea liofilizado, Actifast, актимаб-В, Actiquim, Actirin, Actis Plus, антитело против активированной лейкоцитами молекулы клеточной адгезии, Acular X, AD452, адалимумаб, ингибитор ADAMTS5, ADC1001, Adco-диклофенак, Adco-индометацин, Adco-мелоксикам, Adco-напроксен, Adco-пироксикам, Adcort, Adco-сулиндак, ди-натрий-трифосфат аденозина, агонист рецептора аденозина A2a, Adimod, Adinos, Adioct, Adiodol, Adiporplus, стволовые и/или регенеративные клетки, происходящие от жировой ткани, Adizen, Adper, Advacan, Advagraf, Advei, адвифлам, AEB071, Aental, афенак, Affen Плюс, Afiancen, Afinitor, афламин, алфазакорт, афлоген, афлосан, AFM15, AFM16, AFM17, AFM23, Aipred-Dexa, AFX200, AG011, афаген, аганерсен, AGI1096, Agidex, AGSO10, Agudo, A-гидрокорт, AIK1, AIN457, Airtal, AIT110, AJM300, аджумоловая кислота, AK106, AL-24-2A1, AL4-1A1, ALLA Cort, Alanz, альбумин, иммуноглобулин, дипропионат алклометазона, ALD518, альдеслейкин, Aldoderma, алефацепт, алемтузумаб, Alequel<sup>TM</sup>, алерголон, алергозон, алетраксон, альфенак, альгазон, альгинекс, Algioflex, Algirex, Aigivin Plus, аликафорсен-натрий, Alin, Ainia, аливидол, аливуазин, щелочная фосфатаза, ALK.S6931, аллантоин, аллбупен, Allmol, аллокристин, аллогенные эндотелиальные клетки, мезенхимные аллогенные клетки-предшественники, аллогенные мезенхимные стволовые клетки, алминопрофен, альфа-антитрипсин 1, никотиновые агонисты Альфа 7, альфа-амилаза, альфа-химотрипсин, альфа-фетопротеин, альфа-линоленовая кислота, альфа-антитрипсин 1, ингибиторы интегрин  $\alpha\beta 1$ , альфакорт, альфафен, альфа-гексидин, альфа-трипсин, Alphintern, альпинамед омега-3, ответственный за подвижность, Alproxen, AL-Rev1, альтераза, ALX0061, ALX0761, ALXN1007, ALXN1102, AM3840, AM3876, AMAB, AMAP102, амзон, амбен, амбезим G, амцинонид, AME133v, амecin, амелотекс, А-метапред, амевив, AMG108, AMG139, AMG162, AMG181, AMG191, AMG220, AMG623, AMG674, AMG714, AMG719, AMG729,

AMG827, амидол, фосфат амифампридина, диклофенак (Emifenac®), амиметацин, гидрохлорид амиприлозы, амипрофен, аммофос, амофлам, AMP110, Ampikuu, ампион, ампироксикам, амтолметингуацил, AMX256, AM6415, ANA004, A506, анабу, анацен, анафлам, анафлекс ACI, анаида, анакинра, анальгетик против артрита, анапан, анапрокс, анаван, анакс, Анко, Andrographis, Aneol, Anergix, Anervax.RA™ (терапевтическая пептидная вакцина), анфлен, ANG797, аниликсин, анмерушин, пептиды аннексина 1, аннексии A5, болеутоляющее средство, ансайд, анспирин, антроен, анти-BST2 антитело, анти-C5a Mab, анти-ILT7 антитело, анти-VLA1 антитело, анти-альфа 11 антитело, анти-CD4 антитело 802-2, моноклональное анти-CD86 антитело, антитело против хемокинов, анти-DC-SIGN антитело, анти -HMGB-1 Mab, анти-IL-18 Mab, анти-IL-1R Mab, анти-IL23 антитело BRISTOL, антитело против интерлейкина 1β, анти-LIGHT антитело, анти-MIF антитело, анти-miR181a антитело, антиоксиданты-модуляторы воспаления, антифламин, анти-RAGE Mab, антитромбин III, анти-TIRC-7 Mab, анузол-НС, анифен, AP105, AP1089, AP119, AP401, AP501, апазон, APD334, апентак, APG103, апидон, мезилат апилимода, апитак, апитоксин, Apizel, ингибитор APN, апоазатиоприн, аподексаметазон, имитаторы ApoE, ApoFasL, апоиндометацин, апомефенам, апометотрексам, апонабуметон, апо-Napro-NA, апонапроксен, апонидин, апофенилбутазон, апопироксикам, апосулин, апотеноксикам, апотиапрофен, априанакс, апримиласт, априкоксіб, апрофен, апроза, апроксен, антитело APX001, антитело APX007, APY0201, AqvoDex, AQX108, AQX1125, AQX13135, AQX140, AQX150, AQX200, AQX356, AQXMN100, AQXMN106, ARA290, арава, аркалист, Arcoxia, арехин, Arflur, ARG098, ARG301, аргинин-эсцин, аргинин-дезимилаза (пэгилированная), антитело ARGX109, ARGX110, Arheuma, аристокорт, аристоспан, Ark-AP, ARN4026, арофен, Aroff EZ, аролеф, аротал, Arpibru, Arpimmune, Arpu Shuangxin, ARQ101, аррестин-SP, Arroxx, ARRY162, ARRY371797, ARRY614, ARRY872, ART621, артамин, Arthfree, ArthoTech, артрексин, Arthritispray, Arthrotec, экстракт внешней части хряща акулы (Arthrovas™, Neoretina™, Psosvascar™), артифит, артиго, артин, артинор, артизид, артофлекс, Artren Hipergel, артридол, артрилаза, артрокаптин, Artrodiet, артрофен, артропан, артрозил, артросилен, артротин, артрокс, артифлам, Arzetta, AS604850, AS605858, Asacol, ASA-Grindeks, азазипам, Aseclo, ASF1096, ASF1096, ASC8007, ASKP1240, ASLAN003, Asmo ID, Asonep, ASP015, ASP2408, ASP2409, аспагин, аспеол, аспикам, аспиримекс, ACT120, астаксантин, AstroCort, Aszes, антитело AT002, AT007, антитело AT008, AT010 AT1001, атасисепт, атаспин, атепаден, атграм, ATG-Fresenius, атрофен, AT1003, атипримод, ATL1222, ATN103, ATN192, ATR107, Atri, Atrmin, антитело Atrosab, ATX3105, AU801, ауранофин, ауробин, ауробин, аурупан, ауротио, ауротиопрол, аутологичные регенеративные клетки жировой ткани, аутонок, Avandia, AVE9897, AVE9940, авелокс, Avent, AVI3378, авлохин, AVP13546, AVP13748, AVP28225, AVX002, диклофенак Axcел, папаин Axcел, аксен, AZ17, AZ175, азакортид, аза-DR, азафрин, азамун, азанин, азап, азапин, азапрен, азаприн, азарам, азамам, азатиоприн, AZDQ275, AZD0902, AZD2315, AZD5672, AZD6703, AZD7140, AZD8309, AZD8566, AZD9056, Azet, азинтрел, азитромицин, AZ-od, азофит, азолид, азоран, азулен, азулфидин, азулфин, антагонисты B1, баклонет, BAF312, ингибитор BAFF, Bages, Baily S.P., балестон, балсолон, баминерцепт-альфа, бардоксолон-метил, барицитиниб, баротаза, басакам, базиликсимаб, баксмун, Вахо, BAY869766, BB2827, BCX34, BCX4208, бекфин, беклат-С, беклат-N, беклолаб Q, дипропионат беклометазона, беклорин, Весмет-CG, Begita, Begti, белатацепт, белимумаб, Belosalic, беметсон, Ben, беневат, бенексам, бенфлогин, бенисам, бенлиста, бенорилат, бенозон, беноксапрофен, бентол, гидрохлорид бензидамина, бензимин, беофенак, берафен, беринерт, берлофен, бертанель, бестамин, бестофен, Beta Nicip, бетакорт, бетакортен G, бетафоам, бета-глюкан, беталар, бета-М, бетамед, бетамезол, бетаметазон, дипропионат бетаметазона, бетаметазон-натрий, натрийфосфат бетаметазона, валерат бетаметазона, бетан, бетанекс, бетанпентен, бетанпар, бетапред, бетасон, бетазонат, бетасон, бетатринта, бетавал, бетазон, бетезил, бетнекорт, бетнезол, бетноват, бекстра, BFPC13, BFPC18, BFPC21, BFPT6864, BG12, BG9924, BI695500, BI695501, BIA12, Big-Joint-D, антитело BII023, Bi-ksikam, Bingo, BioBee, Bio-Cartilage, Bio-C-Sinkki, биодексон, биофенак, Bioreusam, биосон, биоспорин, BIRB796, битновал, Bitvio, Bivigam, BKT140, BКТР46, BL2030, BL3030, BL4020, BL6040, BL7060, BL11300, близибимод, Blokium B12, Blokium Gestic, Blokium, BMS066, BMS345541, BMS470539, BMS561392, BS566419, BMS582949, BMS587305, BM8817399, BMS936557, BM8945429 BMS-A, BN006, BN007, BNP166, бонакорт, Bonac, антитело против антигена 2 стромальных клеток костного мозга, Bonflex, Bonfen, Boomiq, Borbit, Bosong, BR02001, BR3-FC, антагонист рецептора брадикинина B1, брединин, брексекам, брексин, брексодин, бриакинумаб, Brimani, бриобацепт, бристафлам, бриттен, бробен, бродалумаб, Broen-C, бромелаины, бромелин, бронакс, бропаин, бросирал, Bruase, бруфадол, бруфен, брукил, брусил, BT061, BT19, ингибиторы киназы BTK, антитело BTT1023, BTT1507, буциламин, буцилат, Buko Reigis, буколом, буденофальк, будезонид, будекс, буфект, буфенкон, кетопрофен Bukwang, бунид, бунофен, бусилвекс, бусульфам, бусульфекс, Busulipo, бутартрол, Butarut B12, Butasona, бутазолидин, бутезон, Butidiona, BVX10, BXL628, BYM338 B-Zone, ингибитор C1-эстеразы, C243, c4462, c5997, C5aQb, c7198, c9101, C9709, c9787, CAB101, антитело против кадгерина 11, каелуромицин A, CAL263, Caleort, Calmatel, CAM3001, верблюжий антитела, Camlox, Camoia, Campath, Camrox, камтенам, канакинумаб, антиген Candida Albicans, кандин, каннабидиол, CAP1.1, CAP1.2, CAP2.1, CAP2.2, CAP3.1, CAP3.2, Careram, Carimmune, Cariodent, Cartifix, CartiJoint, Cartilago, Cartisafe-DN, Cartishine, Cartivit, Cartril-S, карудол, CaspaCIDE, CaspaCIDE, Casyn, CAT1004, CAT1902, CAT2200, катаф-

лам, ингибитор катепсина S, Catlep, CB0114, агонист CB2, CC0478765, CC10004, CC10015, CC1088, CC11050, CC13097, CC15965, CC16057, CC220, CC292, CC401, CC5048, CC509, CC7085, CC930, антагонист CCR1, ингибитор CCR6, антагонист CCR7, антагонист CCRL2, CCX025, CCX354, CCX634, диклофенак CD, анти-CD102 антитело, анти-CD103 антитело, анти-CD103 антитело, анти-CD137 антитело, анти-CD16 антитело, анти-CD18 антитела, анти-CD19 антитело, анти-CD1d антитело, анти-CD20 антитело, CD200FC, анти-CD209 антитело, анти-CD24 антитело, анти-CD3 антитело, анти-CD30 антитело, анти-CD32A антитело, анти-CD32B антитело, анти-CD4 антитело, антитело против лиганда CD40, анти-CD44 антитело, анти-CD64 антитело, CDC839, CDC998, CDIM4, CDIM9, ингибитор CD9, CDP146, CDP323, CDP484, CDP6038, CDP870, CDX1135, CDX301, CE224535, Ceanel, цебедекс, Cebutid, кеклонак, Ceex, CEL2000, Celact, Celbexx, целкокс, целебиокс, целебрекс, целебрин, целекокс, целекоксиб, целедол, целестон, целевекс, CELEX, CELG4, антагонисты молекул клеточной адгезии, CellCept, Cellmune, Cellosti, целлоксиб, целпрот, целудекс, мезилат ценикривирока, ценпрацел-1, CEP11004, CEP37247, CEP37248, Cerphyr, цефрофен, цертикан, цертолизумаб-пегол, цетофенид, цетопрофен, хлорид цетилипиридиния, CF101, CF402, CF502, CG57008, CGEN15001, CGEN15021, CGEN15055, CGEN15091, CGEN25017, CGEN25068, CGEN40, CGEN54, CGEN768, CGEN855, CG11746, CGI560, CGI676, Cgtx-пептиды, CH1504, CH4051, CH4446, шаперонин 10, лиганд 2 мотива хемокина C-C, антитело против лиганда 2 мотива хемокина C-C, антитело против лиганда 5 мотива хемокина C-C, антитело против рецептора 2 мотива хемокина C-C, антитело против рецептора 4 мотива хемокина C-C, антитело против лиганда 10 мотива хемокина C-X-C, аптамер лиганда 12 мотива хемокина C-X-C, ингибитор хемотаксиса, хилметацин, фермент 1, подобный хитиназе 3, хлокодемин, хлокин, глюконат хлоргексидина, фосфат хлорохина, трисалицилат холина-магния, сульфат хондроитина, хондрокарт, CHR3620, CHR4432, CHR5154, хризалин, Chuanxinlian, химапра, химотаза, химотрипсин, Chytmutrip, C1202, C1302, циклодерм-С, циклопрен, Cicporal, циламин, Cimzia, цинкофен, цинметацин, цинноксикам, цинодерм, цинолон-S, Cinyze, ципкорлин, ципемастат, ципол-N, циприданол, ципзен, цитакс F, цитоган, цитокен Т, цивамид, CJ042794, CJ14877, анти-c-Kit моноклональное антитело, кладрибин, клафен, Clanza, клаверсал, клазакизумаб, клеароид, клеаза, клевеген, клевиан, клидол, клиндак клинорил, клиптол, клобенат, клобекад, бутират клобетазола, пропионат клобетазола, клодол, клофарабин, клофен, клофенал LP, клолар, клонак, клонгамма, клониксин-лизин, клотасок, кловакорт, клована, клоксин, CLT001, CLT008, ингибитор C-MAF, CMPXI023, CNAC, CNDO201, CNI1493, CNTQ136, CNT0148, CNT01959, кобефен, CoBen-CoDerm, кобикс, кофенак, COG241, COL179, колхицин растения Colchicum Dispart, колхимакс, колцибра, Coledes A, колезол, Colifoam, Colirest, коллаген типа V, Comcort, рецептор 1 компонента комплемента (3b/4b), ингибиторы компонента комплемента C1s, компонент комплемента C3, антитело против рецептора 5a фактора комплемента, антитело против фактора комплемента D, кондросульф, кондротек, кондротин, конестат альфа, антитело против фактора роста соединительной ткани, кульпан, копаксон, копирон, Codefla, коргидрон, Cort S, кортан, кортат, Cort-Dome, кортецетин, Cortef, кортерод, кортекап, Corticas, Cortic-DS, кортикотропин, кортидерм, кортидекс, кортифлам, кортинет M, кортинил, кортипирен B, кортиран, Cortis, Cortisolu, ацетат кортизона, кортивал, ацетат кортона, кортопин, корторал, кортрил, кортипирен, козамин, козон, козинтропин, ингибитор киназы COT, колилам, кортизон, котзон, ковокс, Cox B, ингибиторы COX-2/5-LO, коксетон, коксфлам, коксикам, кокситор, кокстрал, коксипар, CP195543, CP412245, CP424174, CP46I, CP629933, CP690550, CP751871, CPSI2364, C-квин, CR039, CR074, CR106, CRA102, ингибитор канала CRAC, ингибитор ионного канала CRACM, кратизон, CRB55, CRC4273, CRC4342, метоксиэтилфосфоротиоат-олигонуклеотид, связанный с С-реактивным белком 2, CreaVax-RA, модуляторы CRH, Critic-Aid, Crocam, Crohnsvax, кромоглициновая кислота, кромолин-натрий, кронокортироид, кронодиказон, CRTX803, CRx119, CRx139, CRx150, CS502, CS670, CS706, ингибиторы киназы CSF1R, CSL324, CSL718, CSL742, CT112, CT1501R, CT200, CT2008, CT2009, CT3, CT335, CT340, CT5357, CT637, CTP05, CTP10, CT-P13, CTP17, купренил, купримин, Cuprindo, куприпен, курахин, кутфен, CWF0808, CWP271, CX1020, CX1030, CX1040, CX5011, Cx611, Cx621, Cx911, антитело против рецептор 4 хемокина CXС, анти-CXCL13 антитела, антагонист CXCR3, антагонист CXCR4, Cyathus 1104B, Cyclo-2, циклокорт, ингибитор циклооксигеназы-2, циклофосфамид, циклорин, пролекарство циклоспоринона-А, аналог циклоспоринона-А, циклоспорин, Cyrevia, Cytrin CLARIS, CYT007TNFQb, CYTOBILbQb, CYT015IL17Qb, CYT020TNFQb, CYT107, CYT387, CYT99007, ингибиторы цитокинов, цитопан, Cytoreg, CZC24832, D1927, D942IC, даклизумаб, даназол, данилаза, дантес, данзен, дапсон, Dase-D, Daypro, Daypro ALTA, Dayrun, Dazen, DB295, DBTP2 D-Cort, DD1, DD3, DE096, DE098, Debio0406, Debio0512, Debio0615, Debio0618, Debio036, декадерм, декадрал, декадрон, декадронал, декалон, декан, деказон, декдан, децилон, деклофен, декопен, декорекс, декортен, Dedema, дедрон, Deexa, Defcort, Dcflam, дефламат, дефлан, дефланил, дефларен, дефлаз дефлазакорт, дефнак, дефналон, дефнил, дефозал, Defsure, Defza, дегидрокортизон, декорт, делагил, делкасертисб, делмитид, делфикорт, преднизолон дельтакорзолон (Deltacortril), дельтафлуорен, дельтазолон, дельтазон, дельтастаб, дельтонин, демарин, демизон, денебола, денилейкин дифтитокс, деносумаб, Denzo, депокартин, депомедрол, депометотрексат, депопред, депозет, депирин, дериназа, дермол, дермолар, дермонат, дермозон, дерзон, Desketo, дезонид, ацетат дезоксикортикостерона, Deswon, Dexa, декабен, дексасиб, дексакорт, дексакортизон, дексакотизил, дексадик, дексадрин, дексадрон, дексафар, дексагил, дексалаб, дексалаф, дексалет, дексалген, дек-



салион, дексалон, Деха-М, дексамекортин, дексамед, дексамерал, дексамета, дексаметазон, ацетат дексаметазона, пальмитат дексаметазона, фосфат дексаметазона, метасульфобензоат дексаметазон-натрия, фосфат дексаметазон-натрия, дексамин, декапантен, Деха-S, дексазон, дексатаб, Дехаторис, дексавал, дексавен, дексазолидин, Dexamazona, дексазон, Dexcor, Dexibu, дексипрофен, Dexico, дексифен, Deximune, декскетопрофен, декскетопрофен-триметамол, Dexmark, Dexomet, дексон I, дексоналин, дексонекс, Дехопу, дексопифен, декспин, декстан Плюс, сульфат декстрана, дезакор, Dfz, диацереин, дианексин, диастон, дикарол, диказон, дикнол, Diclo, диклобон, Diclobonse, диклобонзокс, диклофаст, диклофен, диклофенак, диклофенак-бета-диметиламиноэтанол, диклофенак-дианол, диклофенак-диэтиламин, диклофенак-эполмин, диклофенак-калий, диклофенак-резинат, диклофенак-натрий, диклоген AGIO, диклоген плюс, диклоким, дикломед, Diclo-NA, диклонак, диклорамин, диклоран, Dicloreum, Diclorism, диклотек, дикловит, дикловал, диклозем, Dico P, дикофен, диколив, дикорзон, дикрон, диксер, дифена, диффутаб, дифлунизал, дилмапимод, дилора, диметилсульфон, динак, D-индометацин, протективное средство диоксафлекс, Dipagesic, дипенонен, дипексин, Dipro AS, дипробета, дипробетазон, дипрокленат, дипромет, дипронова, дипрозон, дипроват, дипроксен, дизармин, Diser, дизопайн, диспайн, дисперкам, дистамин, Dizox, DLT303, DLT404, DM199, DM99, DM19523, dnaJP1, DNX02070, DNX04042, DNX2000, DNX4000, докозанол, Docz-6, доламид, доларен, Dolchis, долекс, долфлам, Dolfre, долгит, долмакс, Dolmina, долокетазон, долобест, долобид, долок, долокам, долокартиген, долофит, долокинд, доломед, долонак, долонекс, долотрен, долозен, дольфин, Dom0110, Dom0400, Dom0800, домет, дометон, доминадол, донгипап, доника, донтисамин, дорамапимод, Dorixina Relax, dormилокс, дорцин-плюс, докстар, докстран, DP NEC, DP4577, DP50, DP6221, D-пенамин, ингибиторы DPIV/APN, ингибиторы DR1, ингибиторы DR4, DRA16L, DRA162, дренекс, DRF4848, DRL15725, дроссадин, DSP, Duexis, Duo-Decadron, дуофлекс, дуоназа, DV1079, DV1179, DWJ425, DWP422, димол, YN15, динапар, Dysmen, E5090, E6070, Easy Dayz, эбетрексат, EBI007, EC0286, EC0565, EC0746, Eсах, экстракт эхинацеи пурпурной, EC-напрозин, эконак, экосприн 300, экридоксан, экулизумаб, эдекам, эфализумаб, эфкортезол, эффигель, эфлаген, эфридол, антитело против EGFR, EGS21, eIF5A1 кпРНК, экарзин, элафин, элдофлам, элидел, элифлам, элизон, Elmes, эльметацин, ELND001, ELND004, элокальцитол, этоком, элсibuкол, эманзен, эмкорт, эмифен, эмифенак, эморфазон, эмпиназа, эмрикасан, Emtor, Enable, энбрел, энсеид, EncorStat, энкортолон, энкортон, эндаза, Endogesic, эндоксан, энкортен, Ensera, энтокорт, энзилан, Epanova, эпаранг, эпатек, эпикотил, антитело против рецептора 2 эпидермального фактора роста, антитело против рецептора эпидермального фактора роста, эпидиксон, эпидрон, эпиклин, EPPA1, эпратузумаб, EquiO, ERAC, эразон, ERB041, ERB196, эрдон, EryDex, субъединица энтеротоксина B Escherichia coli, эсцин, антагонисты E-селектина, эсфенак, ES603, эзонаримод, эспрофен, эстетрол, эстоперин, бета-агонист рецептора эстрогена, этанерцепт, этарацизумаб, ETC001, этаноловый экстракт прополиса, ETI511, диклоацетат этипреднола, этодин, этодол, этодолак, Etody, этофенамат, Etol Fort, этолак, этопин, эторикоксиб, эторикс, Etosafe, Etova, этозокс, Етара, Eucob, Eufans, олигонуклеотид фактора инициации трансляции 5A эукариотических клеток, Eunac, Eurocox, Eurogesic, эверолимус, эвинопон, EVT401, эксафлам, EXEL9953, эсикорт, экспен, Extra Feverlet, Extrapan, Extrauma, эксудаза, F16, F991, фалькам, фалькол, Falzy, фарбовил, фаркометацин, фарнерад, фарнезон, фаротрин, анти-fas антитело, Fastflam, FasTrack, фастум, Fauldmetro, антитело против Fc-гамма RIA, FE301, фиброфен, фиброфит, фелбинак, фелден, фелдекс, фелоран, фелксикам, фенак, фенакоп, фенадол, фенафлан, фенамик, фенарен, фенатон, фенбид, фенбуфен, Fengshi Gutong, феникорт, фенонин, фенопрофен-кальций, фенонри, Fenriss, Fensupp, феноксикам, фепрадиол, феровиск, феверлет, фезакинумаб, FG3019, FHT401, FHTCT4, FID114657, фигитумумаб, Filexi, филграстим, филиаза, финал, финдоксин, гидрохлорид финголимода, фиратеграст, Firdapse, Fisiodar, Fivasa, F778, Flacoxto, фладалгин, флагон, фламар, фламид, фламфорт, фламид, фламиназа, Fiamirex Gesic, фланид, фланзен, фларен, Flash Act, флавоноидная противовоспалительная молекула, Flebogamma DIF, фленак, Flex, Flexafen 400, Flexi, флексидол, Flexium, флексон, Flexono, флоген, флогиастрин B12, флогомин, фдогорал, флогозан, флоготер, Flo-Pred, флостерон, флотрип Форте, ингибиторы Flt3, фластерон, флукам, флуцинар, ацетат флудрокортизона, флуфеномат алюминия, флуметазон, флумидон, флуниксин, флуоцинолон, ацетанид флуоцинолона, флуоцинонид, флуокортолон, флуонид, фторметолон, Flug, флурбипрофен, флурибек, фторметалон, флутал, флутиказон, пропионат флутиказона, флутизон, флузон, антитела FM101, антитело против fms-родственной тирозинкиназы 1, фолитракс, фонтотизумаб, муравьиная кислота, фортекортин, фоспег, фостаматинид-динатрий, FP1069, FP13XX, FPA008, FPA031, FPT025, FR104, FR167653, фрамибин, Frime, фробен, фроликс, ингибиторы FROUNT, фубифен PAP, ибупрофен Fucole, фуламотол, фульпен, фунгифин, фуроталгин, фузидат-натрий, FX002, FX141L, FX201, FX300, FX87L, модуляторы галектина, мальтолат галлия, Gaminiune N, Gammagard, гамма-I.V., GammaQuin, гамма-венин, гамунекс, Garzen, гасперин, Gattex, GBR500, антитело против GBR500, GBT009, G-CSF, GED0301, GED0414, гевенек, ге-лофен, генеприл, генграф, Genimune, Geniquin, генотропин, Genz29155, гербин, гевокизумаб, GF01564600, Gilenia, Gilenya, гивиностат, GL0050, GL2045, глатиромерацетат, глобулин, Glortbo Forte, гловалокс, гловенин-I, GLPG0259, GLPG0555, GLPG0634, GLPG0778, GLPG0974, Gluco, глюкоцерин, глюкозамин, гидрохлорид глюкозамина, сульфат глюкозамина, глюкотин, глюдекс, Glutilage, GLY079, GLY145, Glycanic, Glycefotup, Gygesic, глизопеп, антитело против GMCSF, GMI1010, GMI1011, GMI1043, GMR321, GN4001, мазь Goanna, GoFlex, тиомалат золота-натрия, голнимумаб, GP2053, модуля-



тор GPCR, антагонист GPR1, антагонист GPR183, антагонист GPR32, антагонист GPR83, антагонисты рецептора G-белка, Gracaptor, Graftac, антитело против гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, антитело против гранулоцитарного-макрофагального колониестимулирующего фактора, Gravx, GRC4039, Grelyse, GS101, GS9973, GSC100, GSK1605786, GSK1827771, GSK2136525, GSK2941266, GSK315234, GSK681323, GT146, GT442, Gucixiaotong, Gufisera, гупизон, гидрохлорид гусперимуса, GW274150, GW3333, GW406381, GW856553, GWB78, GXP04, гинестрел, галоарт, ацетат галопредона, галоксин, HANALL, сулудакортин Hanall, Havisco, буциламин Hawon, HB802, HC31496, HCQ 200, HD104, HD203, HD205, ингибиторы HDAC, HE25GG, HE3177, HE3413, Hecoria, гектомитацин, гефазолон, гелен, геленил, НемаМах, гематом, гемопоэтические стволовые клетки, гематрол, гемнер, гемрил, гепариноид, гептакс, антитело против HER2, гепронил, дендритные клетки, происходящие от hESC, гемопоэтические стволовые клетки, происходящие от hESC, гесперкорбин, гексакортон, гексадрол, гексатидин, гексадерм, Hexoderim Salic, HF0220, HF1020, HFT-401, hG-CSFR ED Fc, Hiberna, антитело против бокса 1, принадлежащего к группе белков с высокой подвижностью, Hiloneed, хинокам, гирудин, гирудоид, гисон, антагонист гистаминового рецептора H4, хитенерцепт, Hizentra, HL036, HL161, HMPL001, HMPL004, HMPL004, HMPL011, HMPL342, HMPL692, яд медоносной пчелы, Hongqiang, хотемин, HPH116, HTT101, антитело против HuCAL, стволовые мезенхимальные клетки жировой ткани человека, моноклональное антитело против МНС класса II, человеческий иммуноглобулин, гидролизат ткани человеческой плаценты, HuMaxCD4, HuMax-TAC, хумитон, хумикад, хумира, натрий-фосфат бетаметазона Huons, натрий-фосфат дексаметазона Huons, пироксикам Huons, талмифлумат Huons, хурофен, Hupima, Huvap, HuZAF, HX02, гиалогель, гиалуронат натрия, гиалуроновая кислота, гиалуронидаза, гиарон, гикочин, Hycort, Ну-кортизон, гидрокортизон, ацетат гидрокортизона, бутират гидрокортизона, гемисукцинат гидрокортизона, натрий-фосфат гидрокортизона, натрий-сукцинат гидрокортизона, гидрокортистаб, гидрокортон, гидролин, гидрохин, гидро-Rx, гидрозон НIKMA, гидроксихлорохин, сульфат гидроксихлорохина, гилаза Dessau, HYMEX, Нуреп, НуQ, хизонат, HZN602, IM75, ингибиторы IAP, ибалгин, Ibex, ибрутиниб, IBsolvMIR, Ibu, ибукон, ибудолор, ибуфен, ибуфлам, ибуфлекс, Ibugesic, Ibu-Нера, ибуким, ибумал, ибунал, ибупентал, ибуприл, ибупроф, ибупрофен, ибусцент, ибусофт, Ibusuki Penjeong, ибусуспен, ибутард, ибутоп, иутрекс, IC487892, ихтамол, блокатор ICRAC, IDEC131, IDECCE9.1, Ides, идицин, идизон, IDN6556, идометин, IDR1, Idyl SR, Ifen, игуратимод, IK6002, ингибитор IKK-бета, антагонист IL17, ингибитор IL-17, IL-17RC, IL18, IL1Hy1, IL1R1, аднектин IL-23, ингибитор IL23, антагонист рецептора IL23, анти-IL-31 Mab, ингибитор IL-6, IL6Qb, Ilacox, Ilaris, илодекатин, ILV094, ILV095, имаксетил, IMD0560, IMD2560, Imesel Plus, иминорал, иммодин, IMMU103, IMMU106, иммуцепт, иммуфин, иммунекс сироп, иммуноглобулин, иммуноглобулин G, иммуноприн, иммуногель, иммури, IMO8400, антитело IMP731, Implantra, иммуноцель, имуран, имурек, Imusafe, имуспорин, имутрекс, IN0701, Inal, INCB039110 INCB18424, INCB28050, INCB3284, INCB3344, индексон, Indie, Indo, Indo-A, Indobid, Indo - Bros, Indocaf, индокарзил, индоцид, индоцин, Indomehotpas, индомен, индомет, индометацин, индометазон, индометин, индомин, индопал, индорон, индотроксин, INDUS830, INDUS83030, инфладаза, инфлам, ингибитор инфламмасомы, инфлавис, инфлаксен, инфлектра, инфликсимаб, ингалипт, Inisox DP, инмедин, инмуноартро, иннамит, InnoD06006, IN07997, иноцин, инован, инпра, Inside Par, Insider-P, инстацил, инстракул, интафенак, интафлам, интебан, интебан Spansule, антитело против интегрин альфа-1, антитело против интегрин альфа-2, Intenurse, интерферон альфа, интерферон бета-1a, интерферон-гамма, антитело против интерферона-гамма антителом, интеркинг, интерлейкин-1Hy1, антитело против интерлейкина-1, антитело против рецептора интерлейкина-1, интерлейкин-1, антитело против интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкин-10, антитело против интерлейкина-10, интерлейкин-12, антитело против интерлейкина-12, антитело против интерлейкина-13, антитело против интерлейкина-15, антитело против интерлейкина-17, рецептор C интерлейкина-17, интерлейкин-18, белок, связывающийся с интерлейкином 18, антитело против интерлейкина-18, антитело против рецептор интерлейкина-2 $\alpha$ , антитело против интерлейкина-20, mAb против интерлейкина-21, аптамер интерлейкина-23, антитело против интерлейкина-31, интерлейкин-34, ингибитор интерлейкина-6, антитело против интерлейкина-6, антитело против рецептора интерлейкина-6, интерлейкин-7, антитело против рецептора интерлейкина-7, интерлейкин-8, антитело против интерлейкина-8, антитело против интерлейкина-18, интидрол, интрадекс, интрагам P, Intragesic, интраглобин F, интратекс, инзел, Iomab B, IOR-T3, IP75I, IPH220I, IPH230I, IPH24, IPH33, IPI145, Iprocort, IPP2Q1QQ7, I-профен, ипрокс, ипсон, ипутон, ингибитор IRAK4, иреморд, иртонпизон, IRX3, IRX5183, ISA247, ISIS104838, ISIS2302, ISISCRPRx, исмафрон, ингибитор IsoQC, IsoX, ITF2357, Iveegam EN, ивенпред, JNJ31001958IVIG-SN, IW001, изилокс, J607Y, J775Y, ингибитор JAK, ингибитор JAK3, ингибитор киназы JAK3, JI3292, JI4135, Jinan Lida, JNJ10329670, JNJ18003414, JNJ26528398, JNJ27390467, JNJ28838017, JNJ38518 168, JNJ39758979, JNJ40346527, JNJ7777120, JNT-Plus, Joflam, суставный глюкозамин, Jointec, Jointstem, Joinup, JPE1375, JSM10292, JSM7717, JSM8757, JTE051, JTE052, JTE522, JTE607, Jusgo, K412, K832, Kaflam, KAH101, AHR102, KAI9803, калимин, Kam Predsol, каметон, KANAb071, Kappaproct, KAR2581, KAR3000, KAR3166, AR4000, KAR4139, KAR4145, B002, B003, KD7332, KE298, келиксимаб, кеманат, кемрокс, кенакорт, кеналог, кенаксир, веноглобулин-ИН Kenketsu, кеплат, Кеталгипан, Keto pine, Keto, Ketobos, кетофан, кэтофен, кетолган, кетонал, Keto-plus

Kata Plasma, кетопрофен, кеторес, кеторин, кеторолак, кеторолак-триметамин, Ketoselect, Ketotop, Ketovail, кетрицин, кетрок, кетум, Keyi, Keyven, KF24345, K-Fenas, K-Fenak, K-Gesic, кифаден, килкорт, килдрол, KIM127, кимотаб, ингибитор киназы 4SC, киназа N, кинкорт, киндораза, Кинерет, Kineto, китадол, китекс, китолак, ингибитор KLK1, клофен-L, клотарен, KLS-40or, KLS-40ra, KM277, кнавон, орабаза Kodolo, Kohakusanin, Koide, Koidexa, колбет, конак, кондро, кондромин, Konshien, контаб, кордекса, Kosa, котаз, KPE06001, KRP107, KRP203, KRX211, KRX252, KSB302, K-Sep, блокатор Kv 1.3, Kv 1.3 4SC, ингибитор Kv 1.3, KVK702, кинол, L156602, лабизон, лабогидро, лабопен, лакокса, ламин, ламит, ланфетил, лахинимод, ацетат ларазотида, LAS186323, LAS187247, LAS41002, латикорт, LBEC0101, LCP3301, LCP-Siro, LCP-Tacro, LCsA, LDP392, Leap-S, ледеркорт, ледерфен, ледерлон, ледерспан, лефенин, лефлуномид, лефлукс, Lefno, Lefra, лефтоза, лефумид, лефунодин, Lefva, леналидомид, ленерцепт, LentiRA, Leo15520, леодаза, лейкин, антагонист антигена 1, ассоциированного с лейкоцитарной функцией, иммуноглобулин-подобный рецептор лейкоцитов, антитело против члена 4 подсемейства A, лейкотера, ацетат лейпролида, левалбутерол, левоментол, антагонист LFA-1, ингибиторы LFA451, LFA703, LFA878, LG106, LG267, ингибиторы LG688, LGD5552 LiLife, LidaMantle, Lidex, лидокаин, гидрохлорид лидокаина, гидрохлорид лигнокаина, LIM0723, LIM5310, лиметазон, лимус, лимустин, линдак, линфонекс, Linola acute, Lipcy, лизофиллин, листран, модулятор печеночного рецептора X, Lizak, LJP1207, LJP920, лобафен, Lobu, Locaflu, локалин, локаспетин-Нео, локпре, лодин, лодотра, лофедик, лофлам, лофнак, лолкам, лонак, лоназол-кальций, лопрофен, лоракорт, лоркам, лорфенамин, Lorinden Lotio, Lotnrat, лорноксикам, лорокс, лосмапимод, этабонат лотепреднола, лотепреднол, лотирак, низкомолекулярный полисахарид Ganoderma Lucidum, локсафен, локсфенин, локсикам, локсофен, локсонал, локсонин, локсопрофен-натрий, локсорон, LP183A1, LP183A2, LP204A1, LPCN1019, LT1942, LT1964, LTNS101, LTNS103, LTNS106, LTNS108, LTS1115, LTZMP001, Lubor, лумиракоксиб, лумитек, LX2311, LX2931, LX2932, LY2127399, LY2189102, LY2439821, LY294002, LY3009104, LY309887, LY333013, антитело против гена активации лимфоцитов 3, лимфоглобулин, Lyser, лизин-содержащий аспирин, лизобакт, лизофлам, гидрохлорид лизоцима, M3000, M834, M923, Mab против hG-CSF, MABP1, антитело против фактора ингибирования миграции макрофагов, Maitongna, Majamil prolongatum, антитело против главного комплекса гистосовместимости класса II DR, антитело против главного комплекса гистосовместимости класса II, Malidens, Malival, маннан-связывающий лектин, антитело против сериновой протеазы-2, ассоциированной с маннан-связывающим лектином, ингибитор киназы MapKap 2, мававирик, марлекс, мазитиниб, Maso, антитело MASP2, MAT304, ингибитор металлопротеазы матрикса, маврилимуаб, максифлам, максилаза, Maximus, Maxisona, Maxius, Maxpro, Maxrel, Maxsulid, Maxy12, Maxy30, MAXY4, Maxy735, Maxy740, Mayfenamic, MB11040 MBPY003b, MCAF5352A, NCCAM, McRofy, MCS18, MD707, MDAM, MDcort, MDR06155, MDT012, мебикам, мебутон, меклофенат-натрий, меклофен, мекок, медакомб, медафен, медамол, медезон, MEDI2070, MEDI5117, MEDI541, MEDI552, MEDI571, медикокс, медифен, Medisol, медиксон, меднизол, медрол, медролон, ацетат медроксипрогестерона, мефалгин, мефенамовая кислота, мефеникс, мефентан, мефлен, мефнетра форте, Meftagesic-DT, мефтал, фактор роста и дифференцировке мегакариоцитов, мегаспас, мегастер, ацетат мегестрола, Meite, Meksun, мельбрекс, мелкам, мелфлам, Melic, Melica, меликс, мелокам, мелокок, Mel-One, мелопрол, мелостерал, мелокс, мелоксин, мелоксам, Meloxic, мелоксикам, мелоксифен, мелоксин, мелоксив, мелпред, мелпрос, мелурин, менамин, менизон, ментомкет, ментонейрин, ментоцин, Мера, мефарен, медрепднизон, мепрессо, мепсолон, меркаптопурин, мерван, мезадорон, месаламина, месазал, мезатек, мезенхимные клетки-предшественники, мезенхимные стволовые клетки, мезипол, мезрен, мезулан, мезулид, метацин, метадаксан, метафлекс, металкаптаза, ингибиторы металлоферментов, метапред, метакс, метаз, метед, метедик, метацин, метадерм, метазон, метотракс, метотрексат, метотрексат-натрий, метпред, ацетат метилпреднизолон, метилсалицилат, метилсульфонилметан, метилон, метилпред, метилпреднизолон, ацетат метилпреднизолон, сукцинат метилпреднизолон-натрия, сукцинат метилпреднизолон, метизол, метиндол, метоарт, Metoject, метолат, меторал, метозин, метотаб, метрацин, метрекс, метронидазол, метипред, мевамокс, меведал, мевилокс, мевин-SR, мексилал, мексфарм, мекст, мекстран, MF280, M-FasL, пептид бета-цепи МНС класса II, микар, миклофен, миклофенак, микофелюлат-мофетил, микозон, микродаза, олигонуклеотид микроРНК 181a-2, ингибиторы MIF, MIFQb, мико-кетопрофен, микаметан, миллодистим, милтакс, минафен, миналфен, минесулин, минокорт, миофлекс, молоке, мипрофен, миридацин, мирлокс, Misoclo, мизофенак, MISTB03, MISTB04, митилор, мизорибин, M0359, MK0812, MK0873, ингибиторы MK2, M50, M8457, M8808, MKC204, MLN0002, MLN0415, MLN1202, MLN273, MLN3126, MLN3701, MLN3897, MLNM002, MM093, MM7XX, MN8005, мобик, мобикам, мобикокс, мобифен плюс, мобилат, мобитил, Мосох, модиграф, модразон, модулин, мофещепт, мофетил, мофезолак-натрий, мофилет, Molase, молграмостим, молслид, момекин, Momen Gele, Momen 500, момезон, момосун, мометамед, мометазон, фураат мометазона, момимат, мононатриевый альфа-люминол, мопик, антитела MOR103, MOR104, MOR105, MOR208, MORAb022, мориам, морнифлумат, мозуолит, моторал, моваксин, мовер, мовекс, мовикс, мовоксикам, MOX форте, MOXEN, гидрохлорид оксифлоксацина, мозобил, MP, MP0210, MP0270, MP1000, MP5031, MP196, MP435, MPA, ингибитор mPGES-1, PSS, MRX7EAT, MSL, MT203, MT204, ингибитор MTOR, MTRX1011, муколаза, мультикорт, мультистем, мурамидаза, гидрохлорид мурамидазы муромонаб-CD3, муслак, музпинил,

мутаза, Muvera, MX68, мицепт, микоцель, микоцепт, микофенолят-мофетил Actavis, микофет, микофит, миколет, миколдоза, микомун, миконол, микофенолят-мофетил, микофенолят натрия, микофеноловая кислота, микотил, миелоидные клетки-предшественники, мифенак, мифетил, мифортик, миграфт, миокирин, мипродол, мизон, Nab-циклоспорин, набентак, набиксимол, набтон, набукко, набукок, набуфлам, набумет, набуметон, набутон, NAC-Plus, NACTA, нактон, Nadium, наклофен SR, NAL1207, NAL1216, NAL1219, NAL1268, NAL8202, налфон, налгезин S, намилимаб, Namsafe, нандролон, нанокорт, наногам, наносомный состав такролимус, напегелн, напилак, напрелан, напро, напродил, напронакс, напропал, напрозон, напрозин, напровал, напрокс, напроксен, напроксен-натрий, напроксин, напрозен, нарбон, нарексин, нарил, Nasida натализумаб, наксдом, наксен, наксин, назовел, NC2300, ND07, NDCQ1352, небуметон, NecLipGCSE, нексулид, нексуним, Nelsid-S, неоклоенат, Neo Swiflox FC, неокофлан, Neo-Drol, Neo-Eblimon, Neo-Hydro, неопланта, неопорин, неопреол, неопрокс, неорал, неотрексат, неозен, непра, нестакорт, Neumega, нейпоген, нейпрекс, нейрофенак, Neurogesic, нейролаб, нейротерадол, нейроксекам, нейталин, нейтразумаб, Neuzyum, New-Panazox, Newfenstop, NewGam, Newmafep, Newmatal, Newsicam, NEX1285, sFcRIIB, нектомаб, ингибитор NF-каппа В, ингибитор NF-кВ NGD20001, NHP554B, NFIP554P, антители N10101, N10401, N10501, N10701, N1071, N11201, N11401, нисип, Niconas, Nicool, NiCord, Nicoh, нифлумат, Nigaz, Nikam, Nilitis, Nimace, Nimaid, Nimark-P, Nimap, Nimcet Juicy, Nime, Nimed, Nimerpast, нимесулид, нимесуликс, нимесулон, Nimica Plus, нимкул, нимлин, нимнат, нимоол, нимпидаза, нимсалид-S, нимзер, нимзи-SP, нимупеп, мимузол, нимутал, нимувин, нимвон-S, нинкорт, ниофен, нипан, нипент, Nise, низолон, низопред, низопрекс, низулид, нитазоксанид, ниткон, оксид азота, Nizhvisal B, Nizon, NL, NMR1947, NN8209, NN8250, NN8226, NN8555, NN8765, NN8828, NNC014100000100, NNC051869, Noak, нодевекс, Nodia, нофенак, нофлагма, нофлам, нофламен, нофлюкс, не-антибактериальные тетрациклины, нонперон, нопаин, нормферон, нотпел, нотритис, новакорт, новагент, новарин, Novigesic, NOXA12, NOXD59, ноксен, ноксон, NPI1302A-3, NPI1342, NPI1387, NPI1390, NPRCS1, NPRCS2, NPRCS3, NPRCS4, NPRCS5, NPRCS6, NPS3, NPS4, nPT-ery, NU3450, субъединичный олигонуклеотид ядерного фактора NF-каппа-В Р65, нуорт, Nulojix, Numed-Plus, Nurokind-Orto, нузон-Н, Nutrikemia, нувион, NV07-альфа, NX001, никлобат, Nyox, Nisa, обаркорт, OC002417, OC2286, окаратузумаб, OCTSG815, эдемаза, эдемаза-D, офатумумаб, Ofgyl-O, Ofvista, OHR118, Oki, окифен, оксамен, Olai, олокизумаб, омепроза Е, омнакорт, Omneed, омниклор, омнигель, омнивел, оверцепт, ONO4057, ONS1210, ONS1220, Ontac Plus, онтак, ONX0914, OPC6535, опебакан, OPN101, OPN201, OPN302, OPN305, OPN401, опревекин, OPT66, оптифер, оптифлур, OptiMIRA, орабаза 11CA, орадексон, орафлекс, Oraifenac, оралог, оралпред, Ora-sed, оразон, орбек, орбон форте, Orel, ORE10002, ORE0002, Orenica, Org214007, Org217993, Org219517, Org223119 Org37663, Org39141, Org48762, Org48775, оргадрон, ормоксен, орофен плюс, оромилаза Biogaran, ортал фФорте, орто-Flex, ортоклон ОКТЗ, ортофен, ортофлам, Orthogesic, Orthogiu, орто-II, ортомак, орто плюс, ортиним, ортофен, Orudis, Oruvail, OS2, Oscart, осметион, оспаин, Ossilife, остелокс, Ostelus, остеоцерин, остеопонтин, остерал, отеликсизумаб, отипакс, Ou Ning, OvaSave, антители против лиганда OX40, Оха, Oxagesic CB, оксалгин DP, оксапрозин, OXCQ, Охепо, Oxib MD, Oxibut, оксикам, оксиклорин, оксимал, оксинал, оксифенбутазон, озорализумаб, пептид P13, антагонисты P1639, P21, P2X7, ингибитор р38 альфа, антагонист р38, ингибитор киназы MAP р38, ингибитор MAP-киназы р38 альфа, пептид P7, P7170, P979, PA40I, PA517, Pabideксаметазон, PAC, PAC10649, паклитаксел, паиноксам, палдон, палима, памапимод, паматаза, панафкорт, панафкортелон, паневин, PanGraf, Panimum Bioral, панмезон, панодин SR, Panslay, панзем, панзем NCD, PAP1, папаин, папирзин, Pappen K Pap, паптиним-D, пахинимод, антагонист PAR2, парацетамол, Paradic, парафен TAJ, парамидин, паранак, парапар, Parci, парекоксиб, париксам, Parry-S, бусульфам Par-taject, патеклизумаб, Paxseed, PBI0032, PBI1101, PBI1308, PBI1393, PBI1607, PBI1737, PBI2856, PBI4419, PBI4419, P-Cam, PCI31523, PCI32765, PCI34051, PCI45261, PCI45292, PCI45308, PD360324, PD360324, PDA001, ингибитор PDE4, ингибитор PDE-IV, антители PDL241, PDL252, педиапред, Pefree, пегакарим-стим, пеганикс, ПЭГ— интерлейкин 12, пегсунерцепт, ПЭГилированная аргинин-дезимидаза, пелдезин, пелубипрофен, Penacle, пеницилламин, пеностоп, пенталгин, пентаза, Pentaud, пентостатин, Реоп, пепдаза, Pepser, пептираза, пепзен, пепзол, перкуталгин, Periochip, модуляторы рецептора гамма, активируемые пролифератором пероксисом, петизен, PF00344600, PF04171327, PF04236925, PF04308515, PF05230905, PF05280586, PF251802, PF3475952, PF3491390, PF3644022, PF4629991, PF4856880, PF5212367, PF5230896, PF547659, PF755616, PF9184, PG27, PG562, PG760564, PG8395, PGE3935599, PGE527667, PH5, PH797804, PHA408, мефенамовая кислота Pharmaniaga, мелоксикам Pharmaniaga, фелдин, феноцепт, фенилбутазон, PHU702, ингибитор PI3K-дельта, ингибитор PI3K-гамма/дельта, ингибитор PI3K, пикалм, пидотимод, пикетопрофен, Pilelife, пилопил, пиловат, пимекролимус, пипетанен, пирактам, пирексил, пиробет, пирок, пирокам, пирофел, пирогель, пиромед, пирозол, пирокс, пироксен, пироксикам пироксикам Betadex, пироксифар, пироксил, пироксим, пиксим, пиксикин, ингибитор PKC-тета, PL3100, PL5100 диклофенак, полипептид плаценты, плаквенил, плериксафор, плокфен, PL14, PLR18, Plutin, PLX3397, PLX5622, PLX647, PLX-BMT, rms-диклофенак, rms-ибупрофен, rms-лефлуномид, rms-мелоксикам, rms-пироксикам, rms-преднизолон, rms-сульфасалазин, rms-тиапрофеновой, PMX53, PN0615, PN100, PN951, подофилокс, POL6326, полкортолон, полидерм, полигам S/D, полифлогин, понсиф, понстан, понсил форте, порин-A Neoral, потаба, аминокбензоат калия, потен-

корт, повидон, повидон-йод, пралнаказан, прандин, пребел, прекодил, прекортизил форте, прекортил, предфоам, предикорт, предикортен, предилаб, предилон, предметил, предмикс, предна, преднезол, Predni, предникарбат, предникорт, преднидиб, преднифарм, предниласка, преднизолон, дельтакортрил (преднизолон), ацетат преднизола, натрийфосфат преднизола, натрийсукцинат преднизола, преднизон, ацетат преднизона, предниотп, преднол-L, преднокс, предон, предонема, предзол, предзолон, предзон, предвал, префлам, прелон, пренаксол, пренолон, презервекс, презервин, презол, презон, Prexige, приликсимаб, примакорт, Primmup, примофенак, принаберел, привиген, приksam, пробуксил, прокарн, прохимал, Procider-EF, проктоцир, продаза, продел В, продент, продент-Верде, Проера, профеком, профенак L, профенид, профенон, профлам, профлекс, Progesic Z, проглуметацин, малеат проглуметацина, прогаф, пролаза, проликсан, гидрохлорид прометазина, промостем, Promune, PronaB, проназа, пронат, Prongs, пронизон, пронтофлам, пропадерм-L, Propodezas, прополизол, пропонол, пропиликотинат, просталок, простапол, протацин, протаза, ингибиторы протеазы, протектан, ингибитор рецептора 2, активированного протеиназой, протофен, протрин, проксалион, проксидол, проксигель, проксил, проксим, прозим, PRT062070, PRT2607, PRTX100, PRTX200, PRX106, PRX167700, призолон, PS031291, PS375179, PS386113, PS540446, PS608504, PS826957, PS873266, псорид, PT, PT17, PTL101, пептиды фактора переноса P, PTX3, пулминик, пулзонид, пуразен, пурсин, PVS40200, PX101, PX106491, PX114, PXS2000, PXS2076, PYM60001, пиралвекс, пираним, пиразинобутозон, пиренол, пирикам, пиродекс, Pyroxi-Kid, QAX576, Qianbobiyan, QPI1002, QR440, qt3, квиаорт, квидофил, R107s, R525224, R1295, R132811, R1487, R1503, R1524, R1628, 333, R348, R548, R7277, R788, рабексимод, Radix Isatidis, радофен, Raipreek, рамбазол, рандазима, рапакан, рапамун, раптива, равакс, Rayos, RDEA119, RDEA436, RDP58, реактин, ребиф, REC200, рекартикс-DN, антитело против рецептора продуктов ускоренного гликозилирования по концам, рекласт, реклофен, рекомбинантный HSA-TIMP-2, рекомбинантная человеческая щелочная фосфатаза, рекомбинантный гамма-интерферон, рекомбинантная человеческая щелочная фосфатаза, реконил, ректагель 11C, ректицин, Recto Menaderm, Rectos, редипред, редолет, рефастин, Regenica, REGN88, релафен, релаксиб, релев, релекс, релифен, релифекс, Relitch, рематоф, реместемцел-1, ремесулидум, REMICADE® (инфликсимаб), ремсима, ReN1869, ренацепт, ренфор, ренодапт, ренодапт-S, Renta, реозан, Repair-AR, репарилексин, репариксин, репертаксин, реписпирин, резохин, резол, резольвин E1, ресургил, коллоидное соединение рения-олова, Retoz, ревмакап, ревмакон, ревмадолор, ревмадор, ревманизал, ревмазин, Reumel, ревмотек, ревхинол, ревамиласт, реваскор, ревинок, ревлимид, ревмоксикам, ревалк, рексалган, антитела RG2077, RG3421, RG4934, RG7416, RG7624, Rheila, Rheoma, репрокс, рейденолон, Rheufen, Rheugesic, ревмацид, ревмакорт, ревматрекс, Rheumesser, реймид, реймон, реймокс, рейоксиб, ревлин, руцин, рудекс, рулеф, рибокс, рибунал, ридаура, рифаксимин, рилонацепт, римакалиб, римаза, римат, риматил, римезид, ризедронат-натрий, ритами, Rito, ритуксан, ритуксимаб, RNS60, RO1138452, Ro313948, RO3244794, RO5310074, Rob803, рокамикс, рокас, рофеб, рофекоксиб, Rofee, рофевал, росифиб плюс, Rojerep, рокам, ролодхим, ромакокс форте, роматим, ромазарит, ронабн, ронакалерет, роноксин, антагонист ROR гамма T, обратные агонисты ROR гамма T, розецин, розиглитазон, розмариновая кислота, ротан, ротек, ротации, роксам, роксиб, роксикам, Roxopro, , ацетат рузалатида, руксолитиниб, RWJ445380, RX10001, Rycloser MR, ридол, агонисты рецептора S1P, модуляторы рецептора S1P, агонист S1P1, агонист рецептора S1P1, S2474, S3013, SA237, SA6541, Saaz, S-аденозил-L-метионин-сульфат-п-толуолсульфонат, Sala, салазидин, салазин, салазопирин, салькон, саликам, салсалат, самерон, SAN300, санавен, сандимун, сондоглобулин, санексон, SangCya, SAR153191, SAR302503, SAR479746, Saraper, сарграмошим, сативекс, савантак, Save, сакзисон, Sazo, SB1578, SB210396, SB217969, SB242235, SB273005, SB281832, SB683698, SB755689, SB1087, SC080036, SC12267, SC409, скафлам, кетопрофен SCD, SCI0323, SCI0469, SD-15, SD281, антитело SDP051, SD-rxPHK, секукинумаб, седаза, седилак роксигин DT, RP54745, RP178, RP178M, RP178MN, RPIMN, RQ00000007, RQ00000008, RTA402, R-тифлам, рубикальм, рубифен, Ruma par, румалеф, румидол, румифен, руномекс, сефден, Seizyme, SEL113, селдин, селекокс, антитело против лиганда селектина P, агонист рецептора глюкокортикоида, селектофен, селектин, антитело SelK1, Seloxh, селспот, сельзен, Selzenta, Selzentry, земапимод, гидрохлорид земапимода, земпаратид, зенафен, зендипен, зентерлик, SEP119249, сепдаза, сертироза, серактил, серафен-P, сераза, сератид-D, сератиопептидаза, Serato-M, сератома форте, серазим, серезон, Sero, серодаза, серпикам, Serra, серрапептаза, серратин, серратиопептидаза, серразим, сервисон, Seven EP, SGI1252, SGN30, SGN70, SGX203, экстракт хряща акулы, Sheril, Shield, шифазен, шифазен-форт, шинкорт, шюзол, ShK186, Shuanghuangxiaoyan, S1615, SI636, сигмаспорин, SIM916, симпон, симулект, синакорт, Sinalgia, синапол, синатрол, Sinsia, сипонимод, сиролим, сиролимус, сиропан, Sirota, Sirova, сирукумаб, систал форте, SKF105685, SKF105809, SKF106615, SKF86002, скиналар, скиним, скитрп, антитело против члена 7 семейства SLAM, SLO-indo, антитело SMI 01, SM201, SM401, олигонуклеотид члена 7 семейства SMAD, анти-IL-12 антитела SMART, SMP114, SNO030908, SNO070131, ауотиомалат натрия, сульфат натрий-хондронина, натрий-дезоксирибонуклеотид, гуаленат натрия, напроксен-натрий, салицилат натрия, содиксен, Sofeo, солетон, солгидрол, соликам, Soliky, Soliris, Sol-Melcort, соломет, Solondo, Solone, Solu-Cort, Solu-Cortef, Solu-Decortin H, солуфен, Solu-Ket, солумарк, солумедрол, солупред, сомальген, соматотропин, Sonar, Sone, сонепцизумаб, сонекса, Sonim, Sonim P, сунил, сорал, соренил, ацетат сотрастурина, SP-10, SP600125, спанидин, SP-кортил, SPD550, Spedase, адгезивная молекула спермы 1, спик-

тол, олигонуклеотид тирозинкиназы селезенки, спорин, S-прин, SPWF1501, SQ641, SQ922, SR318B, SR9025, SRT2104, SSR150106, SSR180575, антитела SSS07, ST1959, STA5326, антитело против стабилина 1, стакорт, Stalogesic, станозолол, старен, стармелокс, стедекс IND-SWIFT, стелара, стемин, стенирол, стерапред, стеридерм S, Sterio, стеризон, стерон, пептид *Stichodactyla helianthus*, стикзенол, стифкортил, стимулан, STNM01, модулятор функционального запасного белка кальциевых каналов (Soccerball, Ru), STP432, STP900, стратазин, стридимун, стриграф, медрол SU, Subreum, субутон, суксикорт, суксимед, Сулан, сулколон, сулфазалазин HEYL, сульфазалазин, сульфасалазин, сульфовит, сулидак, сулид, сулинд-ак, сулиндекс, сулинтон, сульфафин, Sumilu, SUN597, супрафен, Supretic, супсидин, сургам, сургамин, Surugamu, суспен, сутон, сувенил, Suwei, дексазон SW, ингибитор киназы семейства Syk, Syn1002, синакран, синактен, синалар C, синалар, синавив, синеркорт, сипреста, антитело против молекулы клеточной поверхности, индуцирующей Т-клеточные цитокины, антитело против Т-клеточного рецептора, T5224, T5226, TA101, TA112, TA383, TA5493, табалумаб, тацедин, такграф, TACIFcS, такробел, такрограф, такрол, такролимус, тадекиниг-альфа, тадолак, TAFA93, тафирол-артро, тайзен, TAK603, TAK715, TAK783, такфа, такста, таларозол, талфин, талмаин, талмапимод, Talmea, талмиф, талнифлумаб, талое, талпаин, талумат, тамалген, тамцетон, тамезон, тандрилак, дубильные вещества, танносинт, тантум, танзисертиб, тапаин-бета, тапосен, таренак, таренфлурбил, таримус, тарпроксен, тауксиб, тазомаст, TBR652, TC5619, Т-клетки, иммунный регулятор 1, АТФ-аза, антитело против H<sup>+</sup>-транспортной субъединицы А3 лизосомного белка V0, TCK1, T-cort, T-Dexa, тецелак, текон, тедуглутид, Теесорт, тегелин, тементил, темопорфин, тенкам, тендрон, Tenefuse, Tenfly, тенитап-натрий, тенокам, тенофлекс, теноксан, тенотил, теноксикам, теноксим, тепадина, теракорт, терадол, тетомиласт, TG0054, TG1060, TG20, TG20, TGAAC94, ингибитор цитокин-синтазы Th1/Th2, ингибиторы клеток Th-17, талидо, талидомид, таломид, темисера, тенил, терафектин, терапиак, тиарабтн, тиазолпиримидины, тиоктиновая кислота, тиотепа, THR090717, THR0921, тринофен, тромбат III, тимусный пептид, тимодепрессин, тимогам, тимоглобулин, тимусные пептиды Thymoject, тимомодулин, тимопентин, тимополипептиды, тиапрофеновая кислота, йодид тибезония, тикофлекс, тилмакоксиб, тилур, T-Immupen, тимокон, тиораза, тиссоп, TKB662, TL011, антагонисты TLR4, ингибитор TLR8, TM120, TM400, TMX302, ингибитор TNF-альфа, антагонист рецептора TNF-альфа, рецептора TNF, антитело против TNF, антагонисты суперсемейства рецепторов TNF, биспецифическое антитело против TNF TWEAK, TNF-киноид, TNFQb, антагонист TNFR1, TNR001, TNX100, TNX224, TNX336, TNX558, тоцилизумаб, тофацитиниб, Tokuhon happ, TOL101, TOL102, толектин, толеримаб, толеростем, толиндол, антитело против ловушко-подобного рецептора 4, антитело против ловушко-подобного рецептора, толметин-натрий, Tongkeeper, тонмекс, топфлам, топикорт, топлейкон, топнак, Toppin Ichthammol, торализумаб, торарен, Torsoxia, Toroxx, Tory, тозелак, тотарил, Touch-med, Touchron, товок, пчелиный токсин, толуолизом, TP4179, TPCA1, TPI526, TR14035, традил-форт, трафицет-EN, трамак, гидрохлорид трамадола, траниласт, транзимун, транспорин, тратуо, трексалл, триакорт, триалон, триам, триамцинолон, ацетат триамцинолона, ацетонид триамцинолона, ацетонид-ацетат триамцинолона, гексацетонид триамцинолона, триамкорт, триамсикорт, трианекс, трицин, трикорт, трикортон, TricOs T, тридерм, трилак, трилисат, тринокорт, тринолон, триолекс, триптолид, трисфен, триварис, TRK170, TRK530, трокад, салицилат троламина, трололол, трозера D, трозера D, тровкорт, антитело против TRX1, TRX4, тримото, тримото-А, TT305, TT302, TT32, TT32, TT33, TTI314, фактор некроза опухоли, фактор некроза опухоли 2- метоксиэтилфосфориоатный олигонуклеотид фактора некроза опухоли, антитело против фактора некроза опухоли, киноид фактора некроза опухоли, олигонуклеотид фактора некроза опухоли, антитело против члена 1В суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, олигонуклеотид суперсемейства 1В рецепторов фактора некроза опухоли, антитело против члена 12 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, антитело против члена 4 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, олигонуклеотид опухолевого белка р53, антитело против фактора некроза опухоли альфа, TuNEX, TXA127, TX-Rad, ингибиторы TYK2, Tysabri, убидекаринон, уцераза, улодезин, ультифлам, ультрафастин, ультрафен, ультралан U-Nice-B, Uniplus, унитрексат, унизен, уфаксикам, UR13870, UR5269, UR67767, уремол-НС, уригон U-Ritis, устекинумаб, V85546, вальциб, валкоккс, вальдекоксиб, вальдез, валдикс, Valdy, валентак, валоксиб, валтун, Valus AT, Valz, Valzer, вамид, вантал, вантелин, ингибитор VAP-1 SSAO, вапаликсимаб, метилвареспладиб, вариколин, варидаз, антитело против васкулярного адгезивного белка 1, VB110, VB120, VB201, VBY285, Vectra-P, ведолизумаб, вефрен, антитело против VEGFR-1, велдона, велтузумаб, вендексин, венимун N, венофорте, веноглобулин-1Н, венозел, верал, веракс, верцирнон, веродексаметазон, верокладрибин, ветазон, VGX1Q27, VGX750, Vibex MTX, видофлугимус, вифенак, Vimovo, Vimultisa, винкорт, винграф, виоформ-НС, Vioxi, Vioxx, вироброн, визилизумаб, виваглобин, Vivalde Plus, вивиан-А, VLST002, VLST003, VLST004, VLST005, VLST007, Voalla, воклоспорин, вокам, вокмор, волмакс, Volna-K, волтадол, Voltagesic, волтаназа, вольтанек, вольтарен, вольтарил, Voltic, ворен, ворсетузумаб, вотан-SR, VR909, VRA002, VRP1008, VRS826, VRS826, VT111, VT214, VT224, VT310, VT346, VT362, VTX763, вурдон, антитело против VX30, VX467, VX5, VX509, VX702, VX740, VX745, VX745, WX850, 54011, валакорт, валике, WC3027, вилграф, винфлам, винмол, винпред, вилзольф, винтогено, VIP901, вонкоккс, антитело WSB711, антитело WSB712, WSB735, WSB961, X071NAB, X083NAB, ксантомицин форте, кседенол, Xefo, ксефокам, ксенар, ксепол, X-флам, ксибра, ксикам, ксикотил, ксифакан, XL499, XmaB5483, XmaB5485, XmaB5574, XmaB5871, XOMA052,

Xpress, XPro1595, XtendTNF, XToll, Xtra, Xylex-H, ксинофен SR, Yang Shu-IVIG, YNB14112, YM974, юфелин, юфенак, Yuma, юмерол, юробен, пироксикам YY, Z104657A, Zasy, зальтокин, зальтопрофен, ингибитор Zap70, зепайн, зелоксим-форте, Zema-Pak, земпак, земпред, зенапакс, зенас, зенол, зенос, зеноксон, зеракс, зерокам, зероспазм, ZFNs, оксид цинка, зипсор, зиралимумаб, Zitis, ZIX-S, зокорт, зодиксам, зофтадекс, золедроновая кислота, зольфин, зольтерол, зопирин, зоралон, ZORprin, зортрессе, ZP1848, зукапсаин, зуоват, цвиттерионные полисахариды, ZY1400, Zybodies, зицел, зирофен, ингибиторы зирогена, Zyser, зитрим и зивин форте. Кроме того, противовоспалительные лекарственные средства, перечисленные выше, могут быть объединены с одним или более агентами, перечисленными в настоящей заявке, или с другими известными агентами.

В одном из вариантов осуществления изобретения противовоспалительное лекарственное средство представляет собой лекарственное средство, которое нехирургическим путем доставляется в супрахориоидальное пространство глаза с применением описанных здесь миклоигл и способов и используется для лечения, предупреждения и/или облегчения расстройства заднего сегмента глаза у человека, нуждающегося в этом. Так, например, расстройства заднего сегмента глаза выбраны из дегенерации желтого пятна (например, возрастной дегенерации желтого пятна; сухой возрастной дегенерации желтого пятна; экссудативной возрастной дегенерации желтого пятна; региональной атрофии, ассоциированной с возрастной дегенерацией желтого пятна; неоваскулярной (мокрой) возрастной дегенерации желтого пятна; неоваскулярной макулопатии и возрастной дегенерации желтого пятна; бессимптомной неклассической хориоидальной неоваскуляризации (CNV) при возрастной дегенерации желтого пятна; болезни Штаргардта, субфовеальной мокрой возрастной дегенерации желтого пятна; и витреомакулярной адгезии (ВМА), ассоциированной с неоваскулярной возрастной дегенерацией желтого пятна), отека желтого пятна; диабетического отека желтого пятна; увеита; склерита; хориоретинального воспаления; хориоретинита; хориоидита; ретинита; ретинохориоидита; фокального хориоретинального воспаления; фокального хориоретинита; фокального хориоидита; фокального ретинита; фокального ретинохориоидита; диссеминированного хориоретинального воспаления; диссеминированного хориоретинита; диссеминированного хориоидита; диссеминированного ретинита; диссеминированного ретинохориоидита; циклита заднего сегмента глаза; болезни Харады; хориоретинальных рубцов (например, рубцов желтого пятна заднего полюса глаза, солнечной ретинопатии); дегенерации хориоидальной оболочки глаза (например, атрофии, склероза); наследственной хориоидальной дистрофии (например, хориодермии, хориоидальной дистрофии, круговой атрофии); геморрагии и разрыва хориоидальной оболочки; отслоения хориоидальной оболочки; отслоения сетчатки; ретиноскхизиса; гиперчувствительной ретинопатии; ретинопатии; ретинопатии недоношенных; дегенерации эпиретинальной мембраны; дегенерации периферической области сетчатки; наследственной дистрофии сетчатки; пигментного ретинита; кровоизлияния в сетчатку глаза; разделения слоев сетчатки; центральной серозной ретинопатии; глаукомы; глазной гипертензии; состояния с подозрением на глаукому; первичной открытоугольной глаукомы; первичной закрытоугольной глаукомы; синдрома "летающих мушек"; наследственной нейропатии зрительного нерва Лебера; друза диска зрительного нерва; воспалительных расстройств глаза; воспалительных поражений, вызываемых грибковыми инфекциями; воспалительных поражений; более при воспалениях; воспалительных кожных болезней или расстройств; синдрома Сьегрена, офтальмического синдрома Сьегрена.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственным средством, доставляемым в супрахориоидальное пространство описанными здесь нехирургическими способами, является антагонист члена семейства тромбоцитарных факторов роста (PDGF), например лекарственное средство, которое ингибирует, ослабляет или модулирует передачу сигнала и/или активность PDGF-рецепторов (PDGFR). Так, например, в одном из вариантов осуществления изобретения антагонистом PDGF, доставляемым в супрахориоидальное пространство для лечения одного или более расстройств заднего сегмента глаза или хориоидальных расстройств, является анти-PDGF аптамер, анти-PDGF антитело или его фрагмент, анти-PDGFR антитело или его фрагмент, или низкомолекулярный антагонист. В одном из вариантов осуществления изобретения антагонистом PDGF является антагонист PDGFR $\alpha$  или PDGFR $\beta$ . В одном из вариантов осуществления изобретения антагонистом PDGF является анти-PDGF- $\beta$  аптамер E10030, сунитиниб, акситиниб, сорефениб, иматиниб, мезилат иматиниба, нинтеданиб, пазопаниб-HCl, понатиниб, МК-2461, довитиниб, пазопаниб, креноланиб, PP-121, телатиниб, иматиниб, KRN633, CP 673451, TSU-68, Ki8751, амуватиниб, тивозаниб, мазитиниб, дифосфат мотезаниба, дилактат довитиниба, линифаниб (ABT-869). В одном из вариантов осуществления изобретения время внутриглазной полужизни антагониста PDGF до его элиминации ( $t_{1/2}$ ), вводимого в СХП, превышает внутриглазное  $t_{1/2}$  антагониста PDGF, вводимого интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя внутриглазная максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) антагониста PDGF, вводимого в СХП описанными здесь способами, превышает внутриглазную  $C_{max}$  антагониста PDGF, вводимого интравитреально, вовнутрь камеры, местно, парентерально или перорально. В другом варианте осуществления изобретения средняя площадь под кривой ( $AUC_{0-t}$ ), определенная для антагониста PDGF, находящегося внутри глаза и введенного в СХП описанными здесь способами, превышает  $AUC_{0-t}$ , определенную для антагониста PDGF, находящегося внутри глаза и введенного интравитреально, вовнутрь

камеры, местно, парентерально или перорально.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанное лекарственное средство доставляется нехирургическим путем в супрахориоидальное пространство глаза с применением описанных здесь устройств и способов для лечения, предупреждения и/или облегчения расстройства заднего сегмента глаза, дегенерации желтого пятна или заболевания или расстройства, ассоциированного с дегенерацией желтого пятна. В одном из вариантов осуществления изобретения описанный здесь способ применяется для лечения или ослабления симптомов возрастной дегенерации желтого пятна; сухой возрастной дегенерации желтого пятна; экссудативной возрастной дегенерации желтого пятна; региональной атрофии, ассоциированной с возрастной дегенерацией желтого пятна; неоваскулярной (мокрой) возрастной дегенерации желтого пятна; неоваскулярной макулопатии и возрастной дегенерации желтого пятна; бессимптомной неклассической хориоидальной неоваскуляризации (CNV) при возрастной дегенерации желтого пятна; болезни Штаргардта; субфовеальной мокрой возрастной дегенерации желтого пятна или витреомакулярной адгезии (ВМА), ассоциированной с неоваскулярной возрастной дегенерацией желтого пятна) у пациента, нуждающегося в таком лечении.

Примерами лекарственных средств, которые могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или облегчения дегенерации желтого пятна, и которые могут быть доставлены к супрахориоидальное пространство с применением описанных здесь устройств и способов, являются, но не ограничиваются ими: пептид A0003, A36, AAV2-SFLT01, ACE041, ACU02, ACU3223, ACU4429, AdPEDF, афлиберцепт, AG13958, аганирзен, AGN150998, AGN745, AL39324, AL78898A, AL8309B, ALN-VEG01, алпростадил, AM1101, антитело против бета-амилоида, ацетат анекортала, анти-VEGFR-2 антитело, альтераза, аптоцин, APX003, ARC1905, ARC1905 с Lucentis, ATG3, АТФ-связывающий кластер, ген члена 4 подсемейства A, ATXS10, авастин с визудином, AVT101, AVT2, бертилимуаб; бевацизумаб с вертепорфином; бевасираиб-натрий; биварсираиб-натрий с ранибизумабом; тартрат бримонидина; BVA301, канатинумаб; CandS, Cand5 с Lucentis, CERE140, цилиарный нейротропный фактор; CLT009; CNT02476; моноклональное антитело против коллагена; аптамер компонента комплемента 5 (ПЭГилированный); аптамер компонента комплемента 5 (ПЭГилированный) с ранибизумабом; компонент комплемента C3; антитело против фактора комплемента B; антитело против фактора комплемента D; оксид меди с лютеином, витамином C, витамином E и оксидом цинка; далантерцепт; DE109; бевацизумаб; ранибизумаб; триамцинолон; ацетонид триамцинолона; ацетонида триамцинолона с вертепорфином; дексаметазон; дексаметазон с ранибизумабом и вертепорфином; дизитертид; олигонуклеотид транскрипта 4, индуцируемый повреждением ДНК; E10030; E10030 с люцентисом; EC400; экулизумаб; EGP; EHT204; эмбриональные стволовые клетки; человеческие стволовые клетки; моноклональное антитело против эндоглина; ингибитор RTKEphB4; растворимый рецептор EphB4; ESBA1008; ETX6991; эвизон; Eyebar; EyePromise Five; Eyevi; Eylea; F200; FCFD4514S; фенретинид; ацетонид флуоцинолона; ацетонид флуоцинолона с ранибизумабом; fms-родственный олигонуклеотид тирозинкиназы 1; fms-родственный олигонуклеотид тирозинкиназы 1 с рецептором киназного домена вставки 169; фосбретабудин-триметамин; Gamunex; GEM220; GS101; GSK933776; HC31496; человеческий n-CoDeR; HYB676; IBI-20089 с ранибизумабом (Lucentis®); iCo-008; Icon1; I-золото; Iparis; Iluvien; Iluvien с Lucentis; иммуноглобулины; фрагменты иммуноглобулина против интегрина альфа-5-бета-1; ингибитор интегрина; лютеин IRIS; I-смысловый состав Ocushield; Isoner; изопропилюнопростон; JPE1375; JSM6427; KH902; LentiVue; LFG316; LP590; LPO1010AM; Lucentis; Lucentis с визудином; лютеин экстра; лютеин с экстрактом Myrtillus; лютеин с зеаксантином; M200; M200 с Lucentis; Macugen; MCI101; MCT355; мекамиламин; микроплазмин; мотексафин-лютеций; MP0112; ингибиторы НДЦФН-оксидазы; экстракт внешней ткани акульего хряща (Arthrovas™; Neoretina™; Psovascar™); ген нейротропина 4; Nova21012; Nova25053; NT501; NT503; Nutri-Stulln; окриплазмин; OcuXan; Офтан Macula; оптрин; ORA102 с бевацизумабом (Avastin®); P144; P17; паломид 529; PAN0806; панзем; ингибиторы PARP; гидрохлорид пазопаниба; пегаптаниб-натрий; PF4523655; PG11047; пирибедил; аптамер полипептида тромбоцитарного фактора роста-бета (ПЭГилированный); аптамер полипептида тромбоцитарного фактора роста-бета (ПЭГилированный) с ранибизумабом; PLG101; PMX20005; PMX53; POT4; PRS055; PTK787; ранибизумаб; ранибизумаб с ацетонидом триамцинолона; ранибизумаб с вертепорфином; ранибизумаб с волоциксимабом; RD27; Rescula; Retaane; пигментные эпителиальные клетки сетчатки; RetinoStat; RG7417; RN6G; RT101; RTU007; SB267268; ингибитор серпин-пептидазы; ген члена 1 кладотипа F; экстракт акульего хряща; Shef1; SIR1046; SIR1G76; Sirna027; сиролимуc; SMTD004; снелвит; миметики SOD; Soliris; сонепцизумаб; лактат скваламина; ST602; StarGen; T2TrpRS; TA106; талапорфин-натрий; тауроурсодезоксихолевая кислота; TG100801; TK1; TLCx99; TRC093; TRC105; Trivastal Retard; TT30; Ursa; урсодиол; вангиолукс; VAR10200; антитело против васкулярного эндотелиального фактора роста; васкулярный эндотелиальный фактор роста B; киноид васкулярного эндотелиального фактора роста; олигонуклеотид васкулярного эндотелиального фактора роста; соединения VAST; ваталаниб; антагонист VEGF (например, описанный в настоящей заявке); вертепорфин; визудин; визудин с Lucentis и дексаметазоном; визудин с ацетонидом триамцинолона; Vivis; волоциксимаб; Votrient; XV615; зеаксантин; ZFP TF; цинк-моноцистеин и зибрестат. В одном из вариантов осуществления изобретения одно или более из вышеописанных лекарственных средств для



лечения дегенерации желтого пятна объединяют с одним или более описанными здесь агентами или с другими агентами, известными специалистам.

В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемые здесь способы и устройства применяются для доставки триамцинолона или ацетонида триамцинолона в супрахориоидальное пространство глаза человека, нуждающегося в лечении расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон или ацетонид триамцинолона вводят для лечения симпатической офтальмии, височного артерита, увеита и/или других воспалительных состояний заднего сегмента глаза. В одном из вариантов осуществления изобретения триамцинолон или ацетонид триамцинолона доставляют в супрахориоидальное пространство глаза человека, нуждающегося в лечении симпатической офтальмии, с применением описанных здесь способов и устройств. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон или ацетонид триамцинолона доставляют в супрахориоидальное пространство глаза человека, нуждающегося в лечении височного артерита, с применением описанных здесь способов и устройств. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон или ацетонид триамцинолона доставляют в супрахориоидальное пространство глаза человека, нуждающегося в лечении увеита, с применением описанных здесь способов и устройств. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон или ацетонид триамцинолона доставляют в супрахориоидальное пространство глаза человека, нуждающегося в лечении одного или более воспалительных заболеваний заднего сегмента глаза, с применением описанных здесь способов и устройств. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон или ацетонид триамцинолона доставляют с применением одного из описанных здесь способов.

В одном из вариантов осуществления изобретения рассматриваемая здесь композиция триамцинолона представляет собой суспензию, содержащую микрочастицы или наночастицы триамцинолона или ацетонида триамцинолона. В одном из вариантов осуществления изобретения микрочастицы имеют  $D_{50}$ , составляющий приблизительно 3 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения  $D_{50}$  составляет приблизительно 2 мкм. В другом варианте осуществления изобретения  $D_{50}$  составляет приблизительно 2 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения  $D_{50}$  составляет приблизительно 1000 нм или менее. В одном из вариантов осуществления изобретения микрочастицы имеют  $D_{99}$ , составляющий приблизительно 10 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения  $D_{99}$  составляет приблизительно 10 мкм. В другом варианте осуществления изобретения  $D_{99}$  составляет приблизительно 10 мкм или менее, или приблизительно 9 мкм или менее.

В одном из вариантов осуществления изобретения триамцинолон присутствует в указанной композиции в концентрации, составляющей приблизительно от 1 до 400 мг/мл. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон присутствует в указанной композиции в концентрации, составляющей приблизительно от 2 до 300 мг/мл. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон присутствует в указанной композиции в концентрации, составляющей приблизительно от 5 до 200 мг/мл. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон присутствует в указанной композиции в концентрации, составляющей приблизительно от 10 до 100 мг/мл. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон присутствует в указанной композиции в концентрации, составляющей приблизительно от 20 до 75 мг/мл. В другом варианте осуществления изобретения триамцинолон присутствует в указанной композиции в концентрации, составляющей приблизительно от 30 до 50 мг/мл. В одном из вариантов осуществления изобретения триамцинолон присутствует в указанной композиции в концентрации, составляющей приблизительно 10, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60 или приблизительно 75 мг/мл. В одном из вариантов осуществления изобретения триамцинолон присутствует в указанной композиции в концентрации, составляющей приблизительно 40 мг/мл.

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция триамцинолона содержит хлорид натрия. В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция триамцинолона включает натрий-содержащую карбоксиметилцеллюлозу.

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция триамцинолона содержит микрочастицы триамцинолона. В другом варианте осуществления изобретения указанная композиция содержит полисорбат 80. В другом варианте осуществления изобретения композиция триамцинолона содержит один или более компонентов, таких как  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ , ацетат натрия и цитрат натрия. В одном из вариантов осуществления изобретения указанная композиция содержит полисорбат 80 в количестве 0,02% мас./об. или приблизительно 0,02%, 0,015% или приблизительно 0,015% мас./об.

В одном из вариантов осуществления изобретения pH композиции составляет приблизительно от 5,0 до 8,5. В другом варианте осуществления изобретения pH композиции составляет приблизительно от 5,5 до 8,0. В другом варианте осуществления изобретения pH композиции составляет приблизительно от 6,0 до 7,5.

В другом своем аспекте настоящее изобретение относится к способу диагностики хориоидального расстройства у пациента. В одном из вариантов осуществления изобретения указанный способ включает введение средства для диагностики хориоидального расстройства в СХП одного или обоих глаз пациен-



та; визуализацию указанного диагностического агента и, на основе такой визуализации, установление у пациента диагноза хориоидальное расстройство. В другом варианте осуществления изобретения указанный диагностический агент вводят в СХП одного или обоих глаз пациента с помощью одной из описанных здесь микроигл.

В одном из своих вариантов настоящее изобретение относится к способу диагностики у пациента хориоидального расстройства. Указанный способ включает введение в СХП одного или обоих глаз пациента молекулы индоцианинового зеленого (ICG). Молекула ICG стимулируется посредством поглощения инфракрасного излучения на длине волны в диапазоне приблизительно от 790 до 805 нм. Молекула ICG позволяет визуализировать сосудистую систему хориоидальной оболочки. В одном из вариантов осуществления изобретения положительный диагноз хориоидального расстройства может быть поставлен в том случае, если в желтом пятне наблюдается присутствие пульсирующих полипидных сосудов. В другом варианте осуществления изобретения хориоидальным расстройством является ПХВ.

Как описано выше, в одном из вариантов осуществления изобретения одно или более рассматриваемых здесь лекарственных средств вводят в супрахориоидальное пространство глаза пациента, нуждающегося в лечении одного или более расстройств заднего сегмента глаза или хориоидальных расстройств, с применением описанных здесь микроигл и способов, где указанные лекарственные средства могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или ослабления тяжести фиброза заднего сегмента глаза (например, миелофиброза, фиброза при диабетической ретинопатии, кистозного фиброза, рубцующегося фиброза и кожного фиброза).

Как описано выше, в одном из вариантов осуществления изобретения одно или более рассматриваемых здесь лекарственных средств вводят в супрахориоидальное пространство глаза пациента, нуждающегося в лечении хориоидального расстройства, с применением описанных здесь микроигл и способов, где указанные лекарственные средства могут быть использованы для лечения, предупреждения и/или ослабления тяжести хориоидальной дистрофии.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственное средство, используемое для лечения, предупреждения и/или ослабления тяжести фиброза, применяется в комбинации с описанными здесь устройствами и способами, и доставляется в супрахориоидальное пространство глаза. В другом варианте осуществления изобретения таким лекарственным средством являются интерферон-гамма 1b (Actimmune®) с пирфенидоном, ACUHTR028, AlphaVBetaS, аминокислота калия, амилоид P, ANG1122, ANG1170, ANG3062, ANG3281, ANG3298, ANG4011, анти-CTGF ПНКи, аплидин, мембранный экстракт астрагала *Salvia* и *Schisandra chinensis*, блокатор атеросклеротических бляшек, азол, AZX100, BB3, антитело против фактора роста соединительных тканей, CT140, даназол, Esbriet, EXC001, EXC002, EXC003, EXC004, EXC005, F647, FG3019, фиброкорин, фоллистатин, FT011, ингибиторы галектина-3, GKT137831, GMCT01, GMCT02, GRMD01, GRMD02, GRN510, геберон альфа R, интерферон альфа-2b, интерферон гамма-1b с пирфенидоном, ITN520, JKB119, JKB121, JKB122, KRX168, антагонист рецептора LPA1, MGN4220, MIA2, олигонуклеотид микроРНК 29а, ММ10100, носкапин, PBI4050, PBI4419, ингибитор PDGFR, PF-06473871, PGN0052, пиреспа, пирфенекс, пирфенидон, плитидепсин, PRM151, Pxl02, PYN17, PYN22 с PYN17, реливерген, гибридные белки rhPTX2, RXI109, секретин, STX100, ингибитор TGF-бета, трансформирующий фактор роста, олигонуклеотид рецептора бета-2, VA999260 или XV615. В одном из вариантов осуществления изобретения одно или более из вышеописанных лекарственных средств для лечения фиброза объединяют с одним или более описанными здесь агентами или с другими агентами, известными специалистам.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственное средство, применяемое для лечения, предупреждения и/или ослабления тяжести диабетического отека желтого пятна, используется в комбинации с описанными здесь устройствами и способами и доставляется в супрахориоидальное пространство глаза. В другом варианте осуществления изобретения указанным лекарственным средством являются AKB9778, бевасираниб-натрий, Cand5, фенофибрат холина, Cortiject, 2-метоксиэтилфосфориоатный олигонуклеотид c-gaf, DE109, дексаметазон, олигонуклеотид транскрипта 4, индуцируемый повреждением ДНК, FOV2 304, iCo007, KH902, MP0112, CX434, Optina, озурдекс, PF4523655, SAR1118, сиролimus, SK0503 или TriLipix. В одном из вариантов осуществления изобретения одно или более из вышеописанных лекарственных средств для лечения диабетического отека желтого пятна объединяют с одним или более описанными здесь агентами или с другими агентами, известными специалистам.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственное средство, применяемое для лечения, предупреждения и/или ослабления тяжести отека желтого пятна, используется в комбинации с описанными здесь устройствами и способами и доставляется в супрахориоидальное пространство глаза. В другом варианте осуществления изобретения указанное лекарственное средство доставляется в супрахориоидальное пространство глаза человека, нуждающегося в лечении расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, с помощью полой микроиглы. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственным средством являются денуфузол-тетранатрий, дексаметазон, экалантанд, пептаганиб-натрий, ранибизумаб или триамцинолон. Кроме того, вышеперечисленные лекарственные средства, доставляемые в глазные ткани с помощью описанных здесь микроигл и с применением опи-

санных здесь способов лечения, предупреждения и/или ослабления тяжести отека желтого пятна, могут быть объединены с одним или более описанными здесь агентами или с другими агентами, известными специалистам.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственное средство, применяемое для лечения, предупреждения и/или ослабления тяжести глазной гипертензии, используется в комбинации с описанными здесь устройствами и способами и доставляется в супрахориоидальное пространство глаза. В другом варианте осуществления изобретения указанным лекарственным средством являются 2-MeS-бета-гамма-CCl<sub>2</sub>-ATP, ацетадиазол, ацетазоламид, аристомол, Arteoptic, AZD4017, беталмик, гидрохлорид бетаксолола, бетимол, Betoptic S, бримодин, бримонал, бримонидин, тартрат бримонидина, бринидин, Calte, гидрохлорид картеолола, Cosopt, CS088, DE092, DE104, DE111, дорзоламид, гидрохлорид дорзоламида, гидрохлорид дорзоламида с малеатом тимолола, дроптимол, фортинол, глаумол, гипадил, Ismotix, изопропилунопростон, изосорбид, латалюкс, латанопрост, латанопрост с малеатом тимолола, гидрохлорид левобунолола, лотензин, манниген, маннит, метипранолол, мифепристон, микелан, метипранолол Minims, мирол, нипрадиол, Nor Tenz, Ocupress, олмесартан, офталол, нитрат пилокарпина, Pibaj, Rescula, RU486, рисмон TG, SAD448, сафлутан, шемол, тафлотан, тафлупрост, тафлупрост с тимололом, тиабут, тимокомод, тимолол, тимолол Actavis, гемигидрат тимолола, малеат тимолола, траваст, травопрост, унилат, ксалаком, ксалантан или зомиллол. Кроме того, вышеперечисленные лекарственные средства, доставляемые в супрахориоидальное пространство глаза с помощью описанных здесь микроигл и с применением описанных здесь способов лечения, предупреждения и/или ослабления тяжести глазной гипертензии, могут быть объединены с одним или более описанными здесь агентами или с другими агентами, известными специалистам.

Лекарственное средство, доставляемое в супрахориоидальное пространство описанными здесь нехирургическими способами, используется в виде лекарственного состава. В одном из вариантов осуществления изобретения "лекарственный состав" представляет собой водный раствор или суспензию и содержит эффективное количество лекарственного средства. В соответствии с этим, в некоторых вариантах осуществления изобретения указанным лекарственным составом является жидкий лекарственный состав. "Лекарственным составом" является состав лекарственного средства, который обычно содержит одно или более фармацевтически приемлемых соединений-наполнителей, известных специалистам. Термин "наполнитель" означает любой неактивный ингредиент состава, который, предположительно, улучшает технологические свойства, повышает стабильность, диспергируемость и смачиваемость, и улучшает кинетику высвобождения и/или облегчает инъекцию лекарственного средства. В одном из вариантов осуществления изобретения наполнитель может включать воду или физиологический раствор или может состоять из них.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав (например, жидкий лекарственный состав) включает микрочастицы или наночастицы, содержащие по меньшей мере одно лекарственное средство. При этом желательно, чтобы такие микрочастицы или наночастицы способствовали регулируемому высвобождению лекарственного средства в супрахориоидальное пространство и в окружающей его ткани заднего сегмента глаза. Используемый здесь термин "микрочастица" включает микросферы, микрокапсулы, микрочастицы и сферы, имеющие среднечисленный диаметр приблизительно от 1 мкм до 100 мкм, например приблизительно от 1 до 25 мкм или приблизительно от 1 до 7 мкм. "Наночастицы" представляют собой частицы, имеющие средний диаметр приблизительно от 1 до 1000 нм. В одном из вариантов осуществления изобретения микрочастицы имеют D<sub>50</sub> приблизительно 3 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>50</sub> составляет приблизительно 2 мкм. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>50</sub> частиц в лекарственном составе составляет приблизительно 2 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>50</sub> частиц в лекарственном составе составляет приблизительно 1000 нм или менее. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав содержит микрочастицы, имеющие D<sub>99</sub> приблизительно 10 мкм или менее. В одном из вариантов осуществления изобретения микрочастицы имеют D<sub>50</sub> приблизительно 3 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>50</sub> составляет приблизительно 2 мкм. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>50</sub> частиц в указанном лекарственном составе составляет приблизительно 2 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>50</sub> частиц в указанном лекарственном составе составляет приблизительно 1000 нм или менее. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав содержит микрочастицы, имеющие D<sub>99</sub> приблизительно 10 мкм или менее. В одном из вариантов осуществления изобретения микрочастицы имеют D<sub>50</sub> приблизительно 3 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>50</sub> составляет приблизительно 2 мкм. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>50</sub> частиц в лекарственном составе составляет приблизительно 2 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>50</sub> частиц в лекарственном составе составляет приблизительно от 100 нм до 1000 нм. В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав содержит микрочастицы, имеющие D<sub>99</sub> приблизительно от 1000 нм до 10 мкм. В одном из вариантов осуществления изобретения микрочастицы имеют D<sub>50</sub> приблизительно от 1 мкм до 5 мкм или менее. В другом варианте осуществления изобретения лекарственный состав содержит частицы, имеющие D<sub>99</sub> приблизительно 10 мкм. В другом варианте осуществления изобретения D<sub>99</sub> частиц в ука-

занном составе составляет приблизительно менее чем 10 мкм, или приблизительно менее чем 9 мкм, или приблизительно менее чем 7 мкм или приблизительно менее чем 3 мкм. В другом варианте осуществления изобретения микрочастицы или наночастицы содержат противовоспалительное лекарственное средство. В другом варианте осуществления изобретения указанным противовоспалительным лекарственным средством является триамцинолон.

Микрочастицы и наночастицы могут быть, а могут и не быть, сферическими. "Микрокапсулы и нанокапсулы" определяют как микрочастицы и наночастицы, имеющие внешнюю оболочку, окружающую сердцевину, состоящую из другого вещества. Сердцевина может быть жидкой, гелеобразной, твердой, газообразной или комбинированной. В одном случае микрокапсула или нанокапсула может представлять собой "микропузырьки" или "нанопузырьки", имеющие внешнюю оболочку, окружающую газообразную сердцевину, где указанное лекарственное средство присутствует на поверхности внешней оболочки, в самой внешней оболочке или в сердцевине. (Микропузырьки и нанопузырьки могут быть восприимчивы к акустическим вибрациям и, как известно специалистам, могут быть использованы для диагностики, либо они могут лопаться с высвобождением их полезной нагрузки в выбранном участке глазной ткани). "Микросферы" и "наносферы" могут представлять собой сплошные сферы, могут быть пористыми и могут иметь структуру, напоминающую губку или соты и образованную порами или пустотами в матричном материале или в оболочке, либо они могут иметь множество дискретных пустот в матричном материале или в оболочке. Микрочастицы и наночастицы могут также содержать матричный материал. Материалом оболочки или матричным материалом могут быть полимер, аминокислота, сахарид или другое соединение, известное специалистам в области микроинкапсуляции.

Микрочастицы или наночастицы, содержащие лекарственное средство, могут быть суспендированы в водном или безводном жидком носителе. Жидкий носитель может представлять собой фармацевтически приемлемый водный раствор и может также включать, но необязательно, поверхностно-активное вещество. Микрочастицы или наночастицы лекарственных средств сами могут включать наполнитель, такой как полимер, полисахарид, поверхностно-активное вещество и т.п., известные специалистам в области регуляции кинетики высвобождения лекарственных средств из частиц.

В одном из вариантов осуществления изобретения лекарственный состав также содержит агент, который является эффективным для разложения коллагена или волокон GAG в склере, где указанный агент может стимулировать проникновение/высвобождение лекарственного средства в глазные ткани. Таким агентом может быть, например, фермент, такой как гиалуронидаза, коллагеназа или их комбинации. В варианте этого способа, фермент вводят в глазную ткань по отдельности, либо до, либо после вливания лекарственного средства. Фермент и лекарственное средство вводят в один и тот же участок.

В другом варианте осуществления изобретения лекарственным составом является состав, фаза которого изменяется после его введения. Так, например, жидкий лекарственный состав может быть введен путем инъекции через полые микроиглы в супрахориоидальное пространство, где этот состав становится гелем, после чего лекарственное средство диффундирует из этого геля с регулируемым высвобождением.

Как описано выше, лекарственные средства, доставляемые в супрахориоидальное пространство описанными здесь способами, то есть способами лечения одного или более расстройств заднего сегмента глаза или хориоидальных расстройств, могут быть введены в комбинации с одним или более дополнительными лекарственными средствами. В одном из вариантов осуществления изобретения одно или более дополнительных лекарственных средств присутствуют в том же составе, в котором присутствует первое лекарственное средство для лечения расстройства заднего сегмента глаза или лекарственное средство для лечения хориоидального расстройства. В другом варианте осуществления изобретения одно или более дополнительных лекарственных средств вводят интравитреально, перорально, местно или парентерально человеку, нуждающемуся в лечении расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства. В одном из вариантов осуществления изобретения антагонист VEGF доставляют в супрахориоидальное пространство глаза человека, нуждающегося в лечении расстройства заднего сегмента глаза или хориоидального расстройства, одним из описанных здесь способов, в комбинации с антагонистом PDGF. Антагонист PDGF вводят, например, в стекловидное тело или в супрахориоидальное пространство. В другом варианте осуществления изобретения антагонист PDGF доставляют в супрахориоидальное пространство глаза человека описанными здесь способами в комбинации с антагонистом VEGF. Антагонист PDGF и антагонист VEGF могут быть введены в одном и том же составе или в отдельных составах.

Помимо доставки в супрахориоидальное пространство, одно или более дополнительных лекарственных средств, вводимых человеку, могут быть доставлены в стекловидное тело (IVT) (например, путем интравитреальной инъекции, введения имплантата в стекловидное тело или введения в виде глазных капель). Способы IVT-введения хорошо известны специалистам в данной области. Примерами лекарственных средств, которые могут быть введены в стекловидное тело, являются, но не ограничиваются ими: A0003, A0006, ацедолон, AdPEDF, афлиберцепт, AG13958, аганирсен, AGN208397, AKB9778, AL78898A, амилоид Р, ингибитор ангиогенеза, используемый в генотерапии, ARC1905, аурукорт, бевазириб-натрий, бримонидин, тартрат бримонидина, бромфенак-натрий, Cand5, CERE140, циганклор, CLT001, CLT003, CLT004, CLT005, аптамер компонента комплемента 5 (ПЭгилированный), антитело

против комплемента фактора D, Cortiject, 2-метоксиэтилфосфориоатный олигонуклеотид C-Raf, циклоспорин, триамцинолон, DE109, денуфозол-тетранатрий, дексаметазон, фосфат дексаметазона, дизитертид, олигонуклеотид транскрипта 4, индуцируемый повреждением ДНК, E10030, экалангид, EG3306, Eos013, ESBA1008, ESBA105, Eylea, FCFD4514S, ацетонид флуоцинолона, олигонуклеотид fms-родственной тирозинкиназы 1, фомивирзен-натрий, фосбретабулин-трометамин FOV2301, FOV2501, ганцикловир, ганцикловир-натрий, GS101, GS156, гиалуронидаза, IBI20089, iCo007, Iluvien, INS37217, изонеп, JSM6427, калбитор, KN902, лерделиумаб, LFG316, люцентис, M200, макуген, Makvueido, микроплазмин, MK0140, MP0112, NCX434, ген нейротрофина 4, OC10X, окриплазмин, ORA102, озурдекс, P144, P17, паломид 529, гидрохлорид пазопамида, пегаптанб-натрий, ингибиторы калликреина плазмы, аптамер полипептида тромбоцитарного фактора роста-бета (ПЭГилированный), POT4, PR-167, PRS055, QPI1007, ранибизумаб, ресвератрол, ретилон, ген белка 65 кДа, специфичного для пигментного эпителия сетчатки, ретисерт, фактор жизнеспособности палочкообразных клеток конуса, RPE65, используемый в генотерапии, RPGR, используемый в генотерапии, RTP801, Sd-rxPHK, ген ингибитора серпин-пептидазы члена 1 кладотипа F, Sina027, сиролimus, сонепцизумаб, SRT501, STP601, TG100948, Trabio, триамцинолон, ацетонид триамцинолона, триварис, антитело против фактора некроза опухоли, VEGF/rGel-Op, вертепорфин, визудин, витраз, витрацепт, витравен, витреал, волоцксимаб, вотриент, XG102, ксибром, XV615 и зибрестат. В соответствии с этим, способы согласно изобретению включают интравитреальное введение (IVT) одного или более из вышеперечисленных лекарственных средств в комбинации с одним или более описанными здесь лекарственными средствами, вводимыми в супрахориоидальное пространство с помощью описанного здесь устройства "микроигла".

### Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано со ссылками на нижеследующие примеры. Однако следует отметить, что эти примеры, а также описанные выше варианты осуществления изобретения приводятся лишь в целях иллюстрации и не рассматриваются как ограничение объема изобретения.

#### Материалы и методы.

Если это не оговорено особо, то целые глаза кролика (Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR), глаза свиньи (Sioux-Preme Packing, Sioux Center, IA) и глаза человека (Georgia Eye Bank, Atlanta, GA), вместе с их зрительными нервами, помещали на лед и хранили во влажном состоянии при 4°C в течение периода времени до 3 дней. Глаза, перед их использованием, доводили до комнатной температуры и удаляли весь жир и конъюнктиву для обнажения склеры.

Если это не оговорено особо, то полые микроиглы были изготовлены из боросиликатных трубочек микропипеток (Sutter Instrument, Novate, CA), как описано ранее (J. Jiang, et al., Pharm. Res. 26:395-403 (2009)). На фиг. 7А проиллюстрировано сравнение полой микроиглы, имеющей концевую часть с иглой для подкожных инъекций калибра 30 (масштаб=500 мкм). Устройство, напоминающее перо с закручивающейся крышкой, было специально изготовлено для помещения в него микроиглы так, чтобы можно было точно корректировать ее длину. Это устройство было подсоединено к держателю для микропипеток (MMP-KIT, World Precision Instruments, Sarasota, FL) с системой трубок, которые были подсоединены к цилиндру, содержащему газообразный диоксид углерода для подачи инфузионного давления. Держатель был подсоединен к микроманипулятору (KITE, World Precision Instruments), который использовался для регуляции введения микроиглы в склеру.

Модифицированные карбоксилатом сферы FluoSpheres® (Invitrogen, Carlsbad, CA) были введены в виде 2 мас.% твердой суспензии, имеющей частицы диаметром 20, 100, 500 и 1000 нм. К этой суспензии добавляли твин 80 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) в конечной концентрации 0,5 мас.% и перед использованием суспензию обрабатывали ультразвуком.

Сульфородамин В (Sigma-Aldrich) растворяли в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (Mediatech, Manassas, VA) с получением сульфородаминового раствора в концентрации  $10^{-4}$  М. Частицы сульфата бария (Fisher Scientific, Waltham, MA), имеющие диаметр 1 мкм, суспендировали в сбалансированном солевом растворе (BSS Plus, Alcon, Fort Worth, TX) с получением 1,5 мас.% суспензии.

Специально изготовленная акриловая матрица, имеющая форму, соответствующую всему глазу, была создана для закрепления глаза в устойчивом состоянии и использовалась во всех экспериментах (фиг. 7В). Катетер вводили через зрительный нерв в стекловидное тело и подсоединяли к бутылке с BSS Plus, находящейся на определенной высоте для создания соответствующего внутриглазного давления (18 или 36 мм рт. ст.). Вакуум создавали в канале в матрице для закрепления внешней поверхности глаза в устойчивом положении во время введения микроиглы и работы с ней. Каждая микроигла была предварительно заполнена нужным объемом вводимого вещества. Микроиглу помещали в держатель устройства на установленную длину, а затем подсоединяли к микроманипулятору и к источнику постоянного давления. Затем микроиглы вставляли перпендикулярно в ткань склеры на 5-7 мм позади лимба. Для индуцирования инфузии подавали определенное давление. При этом необходимо в течение 30 с понаблюдать, не начнется ли инфузия раствора. Если это происходит, то подачу давления прекращают сразу после инъекции определенного объема. Если визуальное наблюдение указывало на локализацию введенного вещества в супрахориоидальное пространство, то это означает, что инъекция прошла успешно. Если в

этот период времени инфузия не началась, то подачу давления прекращают и иглу извлекают. Этот случай рассматривается как неудачная доставка.

Глаза для их визуализации под микроскопом вынимали из установки через несколько минут после завершения доставки лекарственного средства. Затем глаза помещали в ацетон или изопентан, находящийся на сухом льду или в жидком азоте, что приводило к полной заморозке глаза через несколько минут после его помещения в ацетон или изопентан. Замороженный глаз вынимали из жидкости, и части глаза разрезали вручную лезвием бритвы для визуализации введенного вещества. Визуализацию осуществляли под стереомикроскопом с использованием яркопольной и флуоресцентной оптики (модель SZX12, Olympus America, Center Valley, PA). Части, содержащие склеру, хориоидальную оболочку и сетчатку, помещали в среду с оптимальной температурой разрезания (Sakura Finetek, Torrance, CA) и замораживали на сухом льду или в жидком азоте. Из этих образцов делали криосрезы толщиной 10-30 мкм (Microm Cryo-Star HM 560MV, Walldorf, Germany), а затем эти образцы визуализировали под яркопольным и флуоресцентным микроскопом (Nikon E600, Melville, NY) для определения локализации вещества, введенного в глаз путем инъекции. Полученные изображения составляли вместе, если это было необходимо, с помощью программы Adobe Photoshop (Adobe Systems, San Jose, CA).

Глаза свиньи, используемые для микрокомпьютерной томографии, не замораживали после инъекции. Вместо этого, в глаза свиньи инъецировали суспензию сульфата бария, а затем стабилизировали в пробирке для образцов диаметром 30 мм и сканировали в атмосфере окружающей среды с использованием настольной системы для подачи пучка лучей Scanco  $\mu$ CT40 (Scanco Medical AG, Briittisellen, Switzerland) с размером изотропного вокселя 30 мкм,  $E=55$  кВ/Па,  $I = 145$  мкА, и временем интеграции, равным 200 мс. С помощью алгоритма обратной свертки на основе технологии, разработанной Feldkamp et. al. (J. Opt. Soc. Am. A-Opt. Image Sci. Vis. 1:612-619 (1984)), исходные данные автоматически реконструировали с получением черно-белых 2D-томограмм. Глобальные величины сегментации (стандартное отклонение (Gauss sigma), нормальное распределение (гауссово множество) и пороговые значения) выбирали для области с повышенной контрастностью, а также для обычных тканей глаза. Черно-белые томограммы объединяли, и двоичные 3D-изображения были получены с использованием оптимальных величин сегментации (одно изображение для целого глаза, а другое для области, в которую был введен контрастное вещество). Эти изображения накладывали друг на друга с использованием языка обработки изображений Scanco для иллюстрации относительного 3D-положения в области целого глаза с усиленной контрастностью.

Пример 1. Доставка соединения-модели в супрахориоидальное пространство с помощью поллой микроиглы.

Сульфородамин В, флуоресцирующий в красном диапазоне спектра, использовали в качестве соединения-модели и инъецировали в глаза свиньи *ex vivo* с помощью поллой микроиглы, введенной точно в основание склеры для доставки этого соединения в супрахориоидальное пространство. Полученное на яркопольном микроскопе изображение сагитального поперечного сечения необработанного глаза свиньи, как показано на фиг. 8А и 8В (масштаб: 500 мкм), было сделано до и после инъекции 35 мкл сульфородамина В. Нормальная глазная ткань (фиг. 8А) может быть дифференцирована для идентификации склеры, хориоидальной оболочки, сетчатки и стекловидной жидкости. После инфузии соединения-модели (фиг. 8В), сульфородаминовый раствор можно было видеть непосредственно ниже склеры и выше хориоидальной оболочки в супрахориоидальном пространстве, что подтверждало, что раствор поступал в супрахориоидальное пространство из первоначального участка инъекции и распределялся по этому пространству. Объемы до 35 мкл можно было вводить без потерь, но большие объемы просачивались через отверстия на поверхность глаза, где должны находиться вены завитка *in vivo*. Однако последующие эксперименты, проводимые на свиньях и кроликах *in vivo*, продемонстрировали доставку лекарственного средства в супрахориоидальное пространство в объеме до 100 мкл без просачивания этого лекарственного средства через отверстия (данные не приводятся).

Пример 2. Доставка частиц в супрахориоидальное пространство с помощью полых микроигл.

Частицы диаметром 500 или 1000 нм были введены в супрахориоидальное пространство глаз кролика, свиньи и человека *ex vivo*, и полученные изображения оценивали на распределение и локализацию частиц непосредственно ниже склеры. Склеру (1), хориоидальную оболочку (2) и сетчатку (3) идентифицировали на флуороскопическом изображении криосреза глаза свиньи, в супрахориоидальное пространство которого не вводили указанные частицы (фиг. 9А, масштаб: 500 мкм). Флуороскопические изображения криосрезов глаза кролика после инъекции 500 нм частиц получали в аксиальной плоскости, а затем эти изображения составляли вместе для получения панорамного вида (фиг. 9В, масштаб: 500 мкм). Распределение флуоресцентных частиц (которые обнаруживались на этих изображениях как ярко-белые области) наблюдали по всему экватору глаза в тонком влагалище глаза непосредственно ниже склеры. Затем вводили объем 15 мкл, и в этом конкретном поперечном сечении, взятом в плоскости участка введения, введенный объем распространялся приблизительно на расстояние 20 мм, что соответствовало 36% от общей окружности глаза.

Флуороскопические изображения криосрезов глаза свиньи и человека получали в сагитальном направлении так, чтобы на этом изображении справа находился передний сегмент глаза, а слева находился

задний сегмент глаза (фиг. 9C и 9D соответственно). Эти изображения указывали на способность микроинъектированных частиц (ярко-белые) распространяться из участка инъекции по супрахориоидальному пространству в направлении переднего и заднего сегмента глаза. В этих экспериментах, с помощью одной микроиглы, в супрахориоидальное пространство обоих глаз может быть введено 30 мкл 2 мас.% суспензии частиц. Утечка частиц из участка инъекции происходила через отверстия в венах завитка таким же образом, как это наблюдалось в случае инъекций сульфородамина.

Вставки на этих изображениях дают увеличенное изображение участка введения микроиглы. В каждом случае участок введения в склеру был заполнен частицами. В случае глаза свиньи (фиг. 9C) и глаза человека (фиг. 9D) сетчатка была еще прикреплена и была видна, что ясно указывало на то, что микроигла не проникала в сетчатку. В случае глаза кролика (фиг. 9B) сетчатка отделялась во время процедуры получения криосрезов и не была видна. Эти результаты подтвердили, что микроигла способна доставлять частицы диаметром до 1000 нм в супрахориоидальное пространство глаза кролика, свиньи и человека. Эти результаты также подтвердили, что данные частицы выходили из участка инъекции по окружности во всех направлениях и поступали в супрахориоидальное пространство.

Микрокомпьютерная томография ( $\mu$ СТ) была проведена для визуализации распределения инъектированного вещества по окружности и локализации этого вещества в супрахориоидальном пространстве в трехмерном измерении, достигаемой с применением неинвазивного метода. После инъекции 35 мкл частиц контрастного вещества сульфата бария диаметром 1 мкм в супрахориоидальное пространство глаза свиньи, на изображениях поперечных сечений наблюдались частицы, распределенные в виде тонких белых полос, которые закруглялись непосредственно ниже внешнего края глаза, то есть непосредственно ниже склеры (фиг. 10A). Такой профиль распределения является характерным для доставки в супрахориоидальное пространство и аналогичен профилю, наблюдаемому при получении флуоресцентного изображения. Трехмерная реконструкция этих изображений поперечных сечений указывала на проникновение частиц в задний сегмент глаза (фиг. 10B, масштаб: 5 мм). Распределенные таким образом частицы имели радиус приблизительно 5 мм, хотя вокруг участка инъекции наблюдалось асимметрическое распределение частиц, которое охватывало площадь приблизительно 70 мм<sup>2</sup> (что соответствовало 7% от площади поверхности основания глаза). Это также подтверждает, что с помощью таких микроигл частицы могут распределяться по значительной части заднего сегмента глаза в результате доставки этих частиц в супрахориоидальное пространство.

Пример 3. Влияние рабочих параметров на доставку частиц в супрахориоидальное пространство.

Частицы диаметром 20, 100, 500 и 1000 нм были инъектированы в глаза свиньи *ex vivo* с помощью микроигл различной длины и с подачей различного давления для оценки успеха доставки в супрахориоидальное пространство. Проведенная инъекция рассматривалась либо как полностью успешная (если в супрахориоидальное пространство была введена инъекция суспензии частиц общим объемом 25 мкл), либо как абсолютно неудачная (инъекция вообще не поступала в это пространство). Какой-либо частичной доставки не наблюдалось. Влияние инфузионного давления и длины микроиглы на успех доставки частиц в супрахориоидальное пространство глаз свиньи было продемонстрировано для частиц диаметром 20 нм (фиг. 11A), 100 нм (фиг. 11B), 500 нм (фиг. 11C) и 1000 нм (фиг. 11D)).

Чем выше инфузионное давление и чем больше длина микроиглы, тем более успешной является доставка (ANOVA,  $p < 0,05$ ). Для частиц диаметром 20 нм (фиг. 11A) 100% успешная инъекция достигалась под давлением 250 кПа при всех длинах микроигл. Для частиц диаметром 100 нм (фиг. 11B), влияние давления было одинаково постоянным при 250 кПа, а 100% успех достигался при использовании всех микроигл, кроме самых коротких (700 мкм). Для более крупных частиц (500 и 1000 нм) (фиг. 11C и 11D соответственно), влияние давления было в основном постоянным при 300 кПа, а для более коротких микроигл, успех доставки значительно снижался. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что короткие микроиглы должны быть введены в склеру так, чтобы частицы быстро проходили часть склеры и поступали в супрахориоидальное пространство. Более мелкие частицы (20 и 100 нм) могут легче проходить часть склеры и достигать супрахориоидального пространства, поскольку пространство между пучками коллагеновых волокон в склере составляет порядка 300 нм. Однако более крупные частицы (500 и 1000 нм) с большим трудом проводят такой анатомический барьер, а поэтому инфузионное давление является более важным параметром и может значительно снижать успех такой инъекции.

Статистическое сравнение скорости введения частиц различных размеров с использованием микроигл различной длины проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA и систематизировали в нижеследующей таблице. Значимость была оценена как  $p < 0,05$  и отмечена звездочкой (\*).

Длина микроиглы	20-100 нм	100-500 нм	500-1000 нм	20-1000 нм

700 мкм	0,02*	0,02*	0,09	0,02*
800 мкм	0,37	0,00*	0,10	0,01*
900 мкм	0,18	0,03*	0,18	0,03*
1000 мкм	0,18	0,37	0,21	0,18

Статистический анализ показал, что если длина микроиглы составляет 700 мкм, то для того, чтобы микроигла могла достичь супрахориоидального пространства, ей необходимо пройти большую часть ткани склеры, а поэтому достижение успеха, в данном случае, зависит, главным образом, от размера частиц. В случае использования микроигл длиной 800 и 900 мкм, частицы, размер которых меньше размера коллагеновых волокон (20 и 100 нм), действуют аналогичным образом, и так же действуют частицы, размер которых больше размера коллагеновых волокон (500 и 1000 нм), однако между действием частиц размером 100 и 500 нм существует значительное различие. Самые длинные микроиглы (1000 мкм), которые могут достигать основания склеры, в основном не зависят от размера частиц, что дает основание предположить, что для достижения склеры этими микроиглами не требуется преодоления коллагенового барьера.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что полученные выше результаты также позволяют предположить, что частицы размером 20 и 100 нм могут распределяться по склере, а также по супрахориоидальному пространству, тогда как частицы размером 500 и 1000 нм должны локализоваться исключительно в супрахориоидальном пространстве. Распределение частиц размером 20 нм (фиг. 12А) сравнивали с распределением частиц размером 1000 нм (фиг. 12В) в идентичных условиях. Как и ожидалось, более мелкие частицы достаточно хорошо распределялись по склере, а также по супрахориоидальному пространству. В противоположность этому, более крупные частицы направлялись, главным образом, в супрахориоидальное пространство и почти не удерживались в склере. Такая локализация крупных частиц соответствует результатам, представленным на фиг. 11.

Таким образом, частицы размером 20 и 100 нм могут быть с высокой степенью надежности введены с помощью микроиглы длиной минимум 800 мкм и под давлением минимум 250 кПа. Для доставки частиц размером 500 и 1000 нм длина микроиглы должна составлять минимум 1000 мкм, а давление должно составлять минимум 250-300 кПа.

Пример 4. Влияние внутриглазного давления на доставку частиц в супрахориоидальное пространство.

Внутриглазное давление (ВГД) представляет собой внутреннее давление глаза, которое поддерживает глаз в его нормальном ("надутым") состоянии. Это давление действует как обратное давление, которое может противодействовать инфузионному давлению. Для оценки влияния внутриглазного давления на доставку частиц в супрахориоидальное пространство частицы размером 1000 нм были инъецированы при двух различных ВГД, а именно 18 и 36 мм рт. ст. Влияние инфузионного давления и длины микроиглы на успех доставки частиц размером 1000 нм в супрахориоидальное пространство при созданных уровнях внутриглазного давления (ВГД) 18 и 36 мм рт. ст. проиллюстрировано на фиг. 13А и 13В соответственно. Успех доставки в основном возрастает по мере увеличения ВГД. Интересно отметить, что при нормальном ВГД частицы не были доставлены при самом низком инфузионном давлении (150 кПа) или с использованием самых коротких микроигл (700 мкм), и только самые длинные микроиглы (1000 мкм) давали 100% успех при самом высоком инфузионном давлении (300 кПа) (фиг. 13А). В противоположность этому, при повышенном ВГД частицы иногда доставлялись при самом низком инфузионном давлении и с помощью самых коротких микроигл, а 100% успех достигался с использованием микроигл размером 900 и 1000 мкм при самом высоком инфузионном давлении (фиг. 13В).

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что главным эффектом увеличения ВГД является обеспечение большей плотности поверхности склеры, снижение степени искривления поверхности ткани при введении микроиглы и, тем самым, увеличение глубины проникновения микроиглы данной длины в склеру. Хотя глубину введения микроиглы непосредственно не измеряли, однако полученные результаты позволяют предположить, что введение микроиглы может быть более эффективным при повышенном ВГД, поскольку в данном случае микроиглы глубже проникают в склеру, что повышает успех такого введения.

Пример 5. Доставка соединения-модели в супрахориоидальное пространство глаза животных-моделей *in vivo*.

Доставку флуоресцентной молекулы (флуоресцеин-натрия) в супрахориоидальное пространство оценивали на кроликах в соответствии с экспериментальными протоколами, одобренными для их проведения на животных *in vivo*. Одно пространственное сканирование глаза (по линии прямой видимости) было осуществлено в первые 5 мин после инъекции в целях определения дисперсии флуоресцентной молекулы в глазу (фиг. 14). На оси Y показана интенсивность флуоресценции (то есть концентрация), а на оси X указано положение флуоресцеина в глазу от передней (560) до задней (0) части. Таким образом, полученные результаты показали, что в течение первых 5 мин после инъекции флуоресцеин уже проник через супрахориоидальное пространство в заднюю часть глаза, причем некоторая его часть оставалась в



месте первоначальной инъекции.

Аналогичные сканирования были проведены для оценки скорости выведения флуоресцеина из супрахориоидального пространства в течение определенного периода времени (фиг. 15). Интенсивность флуоресценции оценивали в двух областях глаза (в супрахориоидальном пространстве и стекловидного тела) в течение определенного периода времени. Полученные результаты показали, что большая часть введенного вещества оставалась в супрахориоидальном пространстве и не проходила в среднюю область стекловидного тела, и что это вещество в основном покидало супрахориоидальное пространство через 24 ч.

Пример 6. Доставка частиц в супрахориоидальное пространство глаза животных-моделей *in vivo*.

Эксперименты на животных *in vivo* также осуществляли для оценки доставки частиц в супрахориоидальное пространство. Флуоресцентные частицы, имеющие диаметр 20 и 500 нм, были введены в глаза кроликов, после чего оценивали интенсивность флуоресценции для определения времени удерживания частиц в двух областях глаза (в супрахориоидальном пространстве и в средней области стекловидного тела).

Более мелкие частицы (фиг. 16) успешно доставлялись в супрахориоидальное пространство и оставались в этом супрахориоидальном пространстве в течение по меньшей мере 35 дней. Более крупные частицы (фиг. 17) также успешно доставлялись в супрахориоидальное пространство и оставались в этом супрахориоидальном пространстве в течение по меньшей мере 24 дней. Интересно отметить, что более мелкие и более крупные частицы были локализованы в нужном месте, на что указывал низкий уровень флуоресценции в средней области стекловидного тела.

Пример 7. Составы триамцинолона для доставки в супрахориоидальное пространство.

Триамцинолон доставляли в супрахориоидальное пространство с применением рассматриваемых здесь способов и устройств. В одном из вариантов осуществления изобретения состав триамцинолона был выбран из нижеследующих трех составов.

Ингредиент	Состав А	Состав В	Состав С	Состав D	Состав Е
Ацетонид триамцинолона	40 мг/мл	40 мг/мл	40 мг/мл	40 мг/мл	40 мг/мл
Размер частиц	$D_{50} \sim 2$ мкм	$D_{50} \sim 2$ мкм	$D_{50} \sim 2$ мкм	$D_{50} \sim 2$ мкм	$D_{50} \sim 2$ мкм
	$D_{99} < 10$ мкм	$D_{99} < 10$ мкм	$D_{99} < 10$ мкм	$D_{99} < 10$ мкм	$D_{99} < 10$ мкм
Хлорид натрия	0,64% масс./об.	0,64% масс./об.	0,64% масс./об.	0,64% масс./об.	0,64% масс./об.
Натрий-содержащая карбоксиметилцеллюлоза	0,5% масс./об.	0,5% масс./об.	0,5% масс./об.	0,5% масс./об.	0,5% масс./об.
Полисорбат 80	0,02% масс./об.	0,015% масс./об.	$\geq 0,015\%$ масс./об.	0,015% масс./об.	0,02% масс./об.
NaOH/HCl	pH доводили до 6,0-7,5	pH доводили до 6,0-7,5	pH доводили до 6,0-7,5	pH доводили до 6,0-7,5	pH доводили до 6,0-7,5
KCl	0,075% масс./об.	0,075% масс./об.	0,075% масс./об.	0,075% масс./об.	0,075% масс./об.
CaCl <sub>2</sub> (дигидрат)	0,048% масс./об.	0,048% масс./об.	0,048% масс./об.	0,048% масс./об.	0,048% масс./об.
MgCl <sub>2</sub> (гексагидрат)	0,030% масс./об.	0,030% масс./об.	0,030% масс./об.	0,030% масс./об.	0,030% масс./об.
Ацетат натрия (тригидрат)	0,39% масс./об.	0,39% масс./об.	0,39% масс./об.	0,39% масс./об.	0,39% масс./об.
Цитрат натрия (дигидрат)	0,17% масс./об.	0,17% масс./об.	0,17% масс./об.	0,17% масс./об.	0,17% масс./об.

Пример 8. Сравнение общего количества ацетамида триамцинолона, доставляемого в супрахориоидальное пространство или в стекловидное тело.

В этом исследовании сравнивали общее количество ацетонида триамцинолона (ТА), доставляемого *in vivo* в супрахориоидальное пространство глаза пигментированных кроликов с помощью полый микроиглы, с общим количеством ацетонида триамцинолона, вводимого в стекловидное тело с помощью стандартной иглы калибра 30.

На день 0 пигментированным кроликам вводили интравитреально (в стекловидное тело) или билатерально в супрахориоидальное пространство 2 мг/100 мкл ТА Triesence® (ТА; Alcon Labs). Интравитреальные инъекции вводили с помощью иглы калибра 30 (Beeton-Dickinson), а супрахориоидальные инъекции вводили с помощью микроиглы размером 750 мкм и калибра 33. Остаточное количество ТА, присутствующее в шприце/игле после инъекции, определяли с помощью ОФ-ВЭЖХ. Клинические наблюдения, биомикроскопию под щелевой лампой с оценкой по шкале МакДональда-Шеддека, определение внутриглазного давления (ВГД), электроретинографию (ERG) и оценку системной экспозиции проводили в течение периода времени до 120 дней после введения дозы. Затем животных умерщвляли через 30 мин, 7, 30, 60 и 120 дней для проведения макроскопических исследований, оценки внутриглазной токсикокинетики и проведения гистопатологических анализов глаза.

Как показано на фиг. 19А, ТА, после его введения в СХП, удерживался в глазу дольше, чем после введения в стекловидное тело. В среднем,  $t_{1/2}$  для лекарственного средства, вводимого в стекловидное тело, составляло 13,3 дня, а  $t_{1/2}$  для лекарственного средства, вводимого в СХП, составляло 39,8 дня.

Кроме того, лекарственное средство, доставленное в СХП, было нацелено на заднюю часть глаза, то есть на задний сегмент глаза. На фиг. 19В показано, что при введении лекарственного средства в СХП более высокая концентрация ТА наблюдалась в хориоидальной оболочке и в сетчатке. Введение в СХП обеспечивало не только доставку лекарственного средства в заднюю часть глаза, но также ограничивало количество лекарственного средства, присутствующего в передних частях глаза, таких как хрусталик и стекловидная жидкость. При введении лекарственного средства в стекловидное тело наблюдался противоположный эффект: наибольшие концентрации лекарственного средства присутствовали в стекловидном теле, а низкие дозы присутствовали в хориоидальной оболочке и в сетчатке. Более высокие концентрации ТА в переднем сегменте глаза после введения в стекловидное тело также показаны на фиг. 19С. На этих чертежах показано, что отношение ТА, вводимого в стекловидное тело, составляло приблизительно 1:1 для хрусталика:хориоидальной оболочки и для хрусталика:сетчатки, а отношение ТА, доставляемого в СХП, было гораздо ниже.

Полученные данные показали, что введение ТА именно в СХП, а не в стекловидное тело, способствовало увеличению времени полужизни в ТА в глазу и обеспечивало более эффективное нацеливание ТА на заднюю часть глаза. Введение ТА в СХП с помощью микроиглы также давало хороший профиль безопасности, и при этом, ни в одном случае не наблюдалось какого-либо заметного воспаления, отека, апоптоза или некроза. И наконец, введение Triesence® в супрахориоидальное пространство с помощью микроиглы обеспечивало доставку ТА почти в той же общей дозе, как и стандартная инъекция ТА в стекловидное тело глаза животного с этой моделью заболевания.

Пример 9. Микроинъекция ацетонида триамцинолона в супрахориоидальное пространство глаза Новозеландских белых кроликов.

В этом исследовании, проводимом в соответствии с GLP (в соответствии с Международными требованиями к лабораторным исследованиям), оценивали допустимую дозу и токсикокинетику ацетонида триамцинолона (ТА), вводимого в супрахориоидальное пространство с помощью микроиглы Новозеландским белым кроликам.

На день 0, Новозеландским белым кроликам (NZW) вводили одну билатеральную супрахориоидальную инъекцию носителя, 3,2 мг (80 мкл) или 5,2 мг (130 мкл) ТА (Triesence®, Alcon labs), с помощью микроиглы размером 750 мкм и калибра 33. Клинические наблюдения, биомикроскопию под щелевой лампой с оценкой по шкале МакДональда-Шеддека, определение внутриглазного давления (ВГД), электроретинографию (ERG) и оценку системной экспозиции проводили в течение периода времени до 26 недель после введения дозы. Затем животных умерщвляли через 1 день, 13 и 26 недель для проведения макроскопических исследований, оценки внутриглазной токсикокинетики и проведения гистопатологических анализов глаза. Результаты офтальмических исследований, полученные через 13 недель после введения, представлены ниже в табл. 1. Данные, полученные с помощью биомикроскопии под щелевой лампой, и оценка глазного дна указывали в основном на легкий и временный характер повреждения глаза, и продемонстрировали прекрасную переносимость состава в течение периода времени до 13 недель после введения в супрахориоидальное пространство. Результаты экспериментов, проводимых с помощью электроретинографии, представлены в табл. 2. Результаты, полученные без введения ТА, или результаты влияния ТА на полное время распространения или амплитуду  $\alpha$ -волны или  $\beta$ -волны, оценивали посредством скотопической электроретинографии (ЭРГ).

Таблица 1

Результаты офтальмических исследований

Уровень дозы (мг ТА/глаз)	0		3,2		5,2	
Число животных	М:15	Ф:15	М:25	Ф:15	М:25	Ф:15
Отек конъюнктивы (слабый, преходящий)	-	1	-	2	1	-
Отслоение конъюнктивы (слабое, преходящее)	-	-	-	2	-	1
Окрашивание роговицы (слабое, преходящее)	2	1	1	1	4	2
Гиперемия (тяжелая, преходящая)	-	-	-	1	-	-
Дефект хрусталика*	1	1	-	1	-	-

\* Анатомический дефект, не связанный с введением.

Таблица 2

## Результаты электроретинографического анализа

Уровень дозы (мг ТА/глаз)	Время	# глаза	Протокол	Скотопический анализ			
				$\alpha$ -волна OdV		$\beta$ -волна OdV	
				Правый и левый глаз		Правый и левый глаз	
				Среднее	SD	Среднее	SD
0	Базовое значение	60	Время (мс)	11,7	0,7	42,5	8,7
			Амплитуда (мкВ)	-126,4	27,1	273,7	68,6
	День 1	60	Время (мс)	11,7	0,9	42,4	8,2
			Амплитуда (мкВ)	-121	25,8	255,2	57
	Неделя 13	20	Время (мс)	11,7	0,6	41,9	8,2
			Амплитуда (мкВ)	-101,1	11	248,1	60,2
3,2	Базовое значение	60	Время (мс)	11,6	0,8	42,1	8,5
			Амплитуда (мкВ)	-133,2	24,5	285,8	59,5
	День 1	60	Время (мс)	11,4	0,8	47,5	6,7
			Амплитуда (мкВ)	-132	22,2	276,5	58,7
	Неделя 13	20	Время (мс)	11,7	0,6	51,1	1,1
			Амплитуда (мкВ)	-132,6	17,2	299,8	72,8
5,2	Базовое значение	60	Время (мс)	11,7	0,6	42,3	8,7
			Амплитуда (мкВ)	-137,3	22,1	286,4	60,5
	День 1	60	Время (мс)	11,4	0,7	43,1	8,4
			Амплитуда (мкВ)	-130,8	21,2	265,7	48,2
			Время (мс)	12,6	3,3	45,7	8,6
			Амплитуда (мкВ)	-117,1	44,5	264,6	90,1

Клинические наблюдения, оценка массы тела или офтальмические исследования не выявили каких-либо побочных эффектов, ассоциированных с введением тестируемого вещества, введением конкретной дозы или проведением конкретного способа введения. Какого-либо влияния на ВГД ни у одного животного не наблюдалось (фиг. 20А).

Как показал гистопатологический анализ, воспалительные клетки и тестируемые вещества наблюдались в супрахориоидальном пространстве у ТА-обработанных животных на день 1, но на неделю 13 они уже не наблюдались. Кроме того, ТА был легко визуализирован в супрахориоидальном пространстве на день 1, причем, каких-либо побочных эффектов, ассоциированных с проведением указанного способа введения или лечения, не наблюдалось, на что указывал гистопатологический анализ (фиг. 20В, табл. 3).

Таблица 3

## Результаты гистопатологического анализа

Время	Уровень дозы (мг ТА/глаз)	0		3, 2		5, 2	
	Число животных	M:15	F:15	M:25	F:15	M:25	F:15
День 1	Субэпителиальные воспалительные клетки конъюнктивы	4	3	3	-	2	3
	Утончение эпителия роговицы	2	1	3	2	3	1
	Отек отростков ресничного тела	5	4	4	4	4	5
	Расширенные сосуды хориоидальной оболочки	-	-	-	-	-	-
	Воспалительные клетки в СХП	-	-	5	4	5	5
	ТА в СХП	-	-	5	5	4	5
	Небольшая площадь поражения сетчатки*	-	1	-	-	-	1
Неделя 13	Субэпителиальные воспалительные клетки конъюнктивы	-	-	-	-	-	-
	Утончение эпителия роговицы	-	-	-	-	-	-
	Отек отростков ресничного тела	3	3	3	1	1	3
	Расширенные сосуды хориоидальной оболочки	-	-	-	1	1	-
	Воспалительные клетки в СХП	-	-	-	-	-	-
	ТА в СХП	-	-	-	-	-	-
	Небольшая площадь поражения сетчатки*	-	-	-	1	-	-

Брали образцы плазмы и глазного матрикса (водянистую жидкость (АН), хрусталик, радужку/ресничное тело (ICB), водянистую жидкость стекловидного тела (VH), склеру/хориоидальную оболочку (SC) и сетчатку) на дни 1, 14, 28 и 60. Плазму (LLOQ 0,5 нг/мл) и глазной матрикс (LLOQ 2-15 нг/мл) анализировали с помощью ЖХ-МС/МС, и полученные данные оценивали на некамерные ФК-параметры. Системная экспозиция ТА была минимальной (фиг. 20С).

Каких-либо побочных эффектов, ассоциированных с лечением, не наблюдалось. Максимальная

концентрация ТА в плазме на день 1 составляла приблизительно 12 нг/мл для групп, которым вводили высокую и низкую дозу ТА. После введения ТА в СХП, ТА распределялся следующим образом (в порядке убывания): СХ > сетчатка > радужка/ресничное тело (ICB) > стекловидное тело (VH) > хрусталик > водянистая жидкость (АН). Высокие концентрации ТА наблюдались в склере/хориоидальной оболочке и в сетчатке, более низкие концентрации ТА наблюдались в радужке/ресничном теле, а еще более низкие концентрации ТА наблюдались только в водянистой жидкости, в хрусталике и в стекловидном теле (фиг. 20D). В частности, концентрация ТА в ткани склеры/хориоидальной оболочки может достигать более чем 100 мкг/г ткани за более чем 28 дней после введения одной дозы. Большая часть вводимой дозы удерживалась в ткани заднего сегмента глаза, и лишь очень небольшая часть доставлялась в ткани переднего сегмента глаза. Уровни ТА в склере/хориоидальной оболочке на 6 порядков отличались от уровней, наблюдаемых в стекловидном теле. Этот результат противоречит результату, который ожидалось получить после введения данного агента в стекловидное тело. Концентрация ТА, наблюдаемая в задней части глаза, оказалась эффективной для животных с моделью воспаления заднего сегмента глаза, даже если в стекловидном теле присутствовала очень низкая концентрация лекарственного средства.

Кроме того, количество ТА, доставляемого в СХП и удерживаемого в склере/хориоидальной оболочке и в сетчатке в основном не зависело от дозы. Сравнение массы ТА (мкг), присутствующего в склере/хориоидальной оболочке в течение определенного периода времени, показало, что на день 30 количества ТА, удерживаемого в склере/хориоидальной оболочке животных, обработанных высокой дозой ТА, и животных, обработанных низкой дозой ТА, значительно не отличались (фиг. 20E). Количество ТА, удерживаемого в сетчатке, значительно не изменялось на день 15 (фиг. 20F).

Эти данные позволяют предположить, что доставка лекарственного средства в супрахориоидальное пространство является хорошо переносимой, и при такой доставке наблюдается нужное распределение ТА в склере/хориоидальной оболочке и в сетчатке, то есть в структурах, являющихся очень важными мишенями для доставки противовоспалительных средств в задний сегмент глаза, но при этом ограничивается поступление ТА в передний сегмент глаза.

Пример 10. Микроинъекция в супрахориоидальное пространство обеспечивает доставку ТА в терапевтически важные структуры заднего сегмента глаза и ограничивает поступление ТА в передний сегмент глаза.

В этом исследовании был проведен фармакокинетический анализ (ФК) ацетонида триамцинолона при его офтальмическом и системном введении Новозеландским белым кроликам после инъекции в стекловидное тело (IVT) или в супрахориоидальное пространство (СХП) с помощью полый микроиглы.

На день 0 самцам кроликов (5 животных на группу) вводили одну билатеральную инъекцию 4 мг ТА (100 мкл состава триамцинолона, Triesence\*, Alcon Labs) в СХП с помощью микроиглы длиной 750 мкл и калибра 33 или в стекловидное тело (IVT) с помощью стандартной иглы калибра 30. Протокол исследования представлен ниже в табл. 4.

Таблица 4

Протокол исследования						
Группа	Число животных	Вводимая доза			Схема обработки	
		Уровень доз	Способ введения	Объем доз	День введения дозы	Эвтаназия
1	5	4 мг ТА	СХП	100 мкл	0	Дни 1, 14, 28, 56 или 91
2	5	4 мг ТА	IVT	100 мкл	0	Дни 1, 14, 28, 56 или 91

Клинические исследования, оценку массы тела и измерение внутриглазного давления (ВГД) проводили в течение периода времени до 13 недель после введения дозы. Брели образцы плазмы и глазного матрикса (водянистую жидкость (АН), хрусталик, радужку/ресничное тело (ICB), водянистую жидкость стекловидного тела (VH), склеру/хориоидальную оболочку (SC) и сетчатку) на дни 1, 14, 28, 56 и 91. Плазму (LLOQ 0,5 нг/мл) и глазной матрикс (LLOQ 2-15 нг/мл) анализировали с помощью ЖХ-МС/МС, и полученные данные оценивали на некамерные ФК-параметры.

Каких-либо побочных эффектов, ассоциированных с обработкой или способом введения, не наблюдалось. Для обеих групп максимальная концентрация ТА в плазме на день 1 составляла 4 нг/мл, и количества ТА были определены во всех глазных матриксах на день 91. После инъекции в СХП самые высокие значения величин  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  наблюдались в склере/хориоидальной оболочке, а за ними следовали, в порядке убывания, значения для сетчатки, водянистой жидкости стекловидного тела, радужки, хрусталика, водянистой жидкости и плазмы. После IVT-инъекции самые высокие значения величин  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  наблюдались в водянистой жидкости стекловидного тела, а за ними следовали, в порядке убыва-

ния, значения для радужки, сетчатки, хрусталика, склеры/хориоидальной оболочки, водянистой жидкости и плазмы.

$C_{\max}$  и AUC (площадь под кривой концентрации) для ТА, вводимого в СХП, были выше в склере/хориоидальной оболочке ( $C_{\max}$ : в 10 раз, AUC: в 11 раз) по сравнению с этими параметрами для ТА при IVT-введении (табл. 5).  $C_{\max}$  и AUC для ТА в сетчатке, вводимого в СХП и в стекловидное тело, были почти эквивалентными (табл. 5), но их максимальные значения для ТА, вводимого в СХП, достигались быстрее (на день 1), чем для ТА, вводимого в стекловидное тело (день 14). ТА-обработка давала более высокие значения в склере/хориоидальной оболочке после инъекции в СХП, чем после инъекции в стекловидное тело (IVT). Отношения  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-1}$  в склере/хориоидальной оболочке для ТА, вводимого в СХП/IVT, составляли 12,2 и 11,7 соответственно (табл. 5).

$C_{\max}$  и AUC для ТА, вводимого в стекловидное тело, были выше в хрусталике ( $C_{\max}$ : в 290 раз, AUC: в 690 раз), в водянистой жидкости ( $C_{\max}$ : в 200 раз, AUC: в 63 раза), в радужке/ресничном теле ( $C_{\max}$ : в 24 раза, AUC: в 44 раза) и в водянистой жидкости стекловидного тела (VH) ( $C_{\max}$ : в 4 раза, AUC: в 52 раза), чем  $C_{\max}$  и AUC для ТА, вводимого в СХП (табл. 5).

Таблица 5  
Фармакокинетические параметры при введении в стекловидное тело и в СХП

Матрикс	Обработка	$C_{\max}$ (нг/мл)	$T_{\max}$ (день)	$C_{1\text{st}}$ (нг/мл)	$T_{1\text{st}}$ (день)	$AUC_{0-1}$ (нг • день/ мл)	$AUC_{0-1}$ (нг • день/ мл)	$T_{1/2}$ (день)	$C_{\max}$ при введе- нии в СХП; IV T	$AUC_{0-1}$ при введении в СХП; IVT
Водянистая жидкость	SCS	16	28	16	28	NA*	NA	NC	0,06	NA*
	IVT	269	14	42	91	8500	NA	NC		
Радужка/ ресничное тело	SCS	50200	1	247	91	1190000	1190000	9	0,04	0,03
	IVT	1260000	1	46300	91	40900000	NA	NC		
Хрусталик	SCS	1870	1	9	91	27400	NA	NC	0,00	0,00
	IVT	540000	14	40300	91	12600000	NA	NC		
Водянистая жидкость стекловидного тела	SCS	287000	1	10	91	3460000	NA	NC	0,18	0,04
	IVT	1640000	1	21800	91	77600000	85500000	25		
Сетчатка	SCS	907000	1	2600	91	24600000	NA	NC	1,16	0,98
	IVT	781000	14	41500	91	25100000	26300000	21		
Склера/ хориоидальная оболочка	SCS	2860000	1	34000	91	101000000	101000000	11	12,20	11,70
	IVT	235000	14	27100	91	8640000	10300000	43		

\*AUC<sub>0-1</sub> не могла быть вычислена для водянистой жидкости после инъекции в СХП, поскольку отсутствовали измерения меньшей мере трех величин концентрации

Полученные данные дают основание предположить, что введение ТА в стекловидное тело и в СХП хорошо переносилось кроликами-альбиносами, при этом системная экспозиция при введении любым способом была минимальной (фиг. 29). Кроме того, ТА в СХП адсорбировался в гораздо больших количествах в склере/хориоидальной оболочке и в сетчатке, тогда как ТА, вводимый в стекловидное тело, распределялся по всему глазу, что указывало на то, что введение в СХП с помощью микроиглы представляет собой способ, который обеспечивает нацеленную доставку доставки ТА в терапевтически релевантные структуры глаза при заболеваниях заднего сегмента глаза с ограниченной доставкой ТА в передний сегмент глаза.

Пример 11. Оценка микроинъекции ацетонида триамцинолона в супрахориоидальное пространство Новозеландским белым кроликам с моделью заднего увеита.

В этом исследовании оценивали эффекты предварительного введения ацетонида триамцинолона (ТА) в супрахориоидальное пространство или в стекловидное тело Новозеландским белым кроликам с моделью заднего увеита, индуцированного обработкой субретинальной области эндотоксином.

На день 1 самкам кроликов (4 глаза/группу) вводили одну унилатеральную инъекцию носителя или 4 мг ТА (Triesence®, 40 мг/мл суспензии, Alcoii Labs) в супрахориоидальное пространство (СХП) с помощью микроиглы длиной 750 мкм и калибра 33, или инъекцию 4 мг ТА в стекловидное тело с помощью стандартной иглы калибра 30. На день 6 каждому животному вводили одну унилатеральную субретинальную инъекцию липополисахарида (ЛПС, 20-30 мкл, 203 мкг/г 1% гиалуроната натрия) для индуцирования воспаления обрабатываемого глаза. Мониторинг животных проводили в течение 22 дней после введения дозы. Конечными точками являются масса тела, офтальмические наблюдения, биомикроскопия под щелевой лампой в комбинации с оценкой по шкале МакДональда-Шеддека и фотографией, непрямая офтальмоскопия, фотография глазного дна, внутриглазное давление (ВГД) и гистопатологический анализ. Краткое описание протокола исследования приводится ниже в табл. 6.

Таблица 6

Протокол исследования							
Группа	Число глаз	Глазная инъекция (OBT)				Схема введения	
		Состав	Способ введения	Объем дозы	День введения дозы	Субретинальная инъекция ЛПС	Эвтаназия
A	4	Носитель	СХП	100 мкл	День 1	День 6	День 22
B	4	ТА	СХП	100 мкл	День 1	День 6	День 22
C	4	ТА	IVT	100 мкл	День 1	День 6	День 22

Группа	Токсин	Локализация токсина	Обработка	Участок обработки
А	ЛПС	Субретинальная область	Носитель	супрахориоидальное пространство
В	ЛПС	Субретинальная область	ТА, 4 мг	супрахориоидальное пространство
С	ЛПС	Субретинальная область	ТА, 4 мг	стекловидное тело

Тестируемое вещество или способ введения не оказывали какого-либо влияния на смертность, массу тела или офтальмические параметры. Кроме того, после введения ТА в СХП, какого-либо значимого увеличения ВГД не наблюдалось (фиг. 21D). Через тринадцать дней после инъекции ЛПС, в глазах, в СХП которых вводили носитель, наблюдался полиувеит с более высокой степенью тяжести, чем в глазах при введении ТА в СХП или в стекловидное тело (фиг. 21A). Введение ТА в СХП приводило к снижению общего воспалительного ответа по сравнению с контролем (фиг. 21A). В глазах животных, которым вводили ТА в СХП и в стекловидное тело, наблюдалась меньшая степень тяжести витрита, меньший прилив водянистой жидкости и меньшая насыщенность клетками, чем в глазах животных, которым в СХП вводили носитель (фиг. 21B). У животных, которым ТА вводили в СХП, степень расширения и извитости сосудов радужки снижалась по сравнению с животными, которым в СХП вводили носитель, а у животных, которым ТА вводили в стекловидное тело, такое снижение наблюдалось в меньшей степени. Введение ТА в СХП приводило к значительному снижению конечных точек воспаления по сравнению с введением носителя группам, участвующим в исследовании. В глазах, в которых ТА вводили в СХП или в стекловидное тело, наблюдалось заметное снижение воспаления по сравнению с глазами животных группы, которой вводили носитель, на что указывал гистопатологический анализ (фиг. 21C).

Результаты этого исследования показали, что введение 4 мг ТА в СХП с помощью полый микроиглы было таким же эффективным, как и введение 4 мг ТА в стекловидное тело в отношении снижения воспалительного ответа у кроликов-альбиносов с моделью заднего увеита, индуцированного введением эндотоксина в субретинальную область.

Пример 12. Эффект лечения острого заднего увеита у свиней-моделей путем инъекции ацетонида триамцинолона в супрахориоидальное пространство с помощью микроигл по сравнению с эффектом лечения путем введения инъекции ацетонида триамцинолона в стекловидное тело.

В этом исследовании эффекты инъекции ацетонида триамцинолона (ТА) в супрахориоидальное пространство (СХП) с помощью микроиглы сравнивали с эффектами инъекции ТА в стекловидное тело (IVT) у животных с моделью острого заднего увеита.

Десяти поросётам-отъемышам вводили IVT-инъекцию BSS или липополисахарида (ЛПС), а затем через 24 ч вводили инъекцию 0,2 или 2,0 мг ТА в СХП или в стекловидное тело. Введение в СХП осуществляли с помощью рассматриваемых здесь полых микроигл. Оценку каждого глаза проводили с использованием системы оценок по шкале Хэкетта/МакДональда на дни -1, 0 и 3 после обработки. Затем свиней подвергали эвтаназии, брали водянистую жидкость и водянистую жидкость стекловидного тела для подсчета клеток и анализа уровней белка, после чего глаза подвергали гистопатологическому анализу.

Инъекция ТА в СХП с помощью микроигл приводила к значительному снижению воспалительного ответа у обработанных свиней (фиг. 22A). Кроме того, такое снижение воспалительного ответа может быть достигнуто при более низких дозах ТА, вводимого в СХП, чем при дозах ТА, вводимых в стекловидное тело. На фиг. 22B показано, что снижение воспаления наблюдалось через 3 дня при дозе ТА, вводимой в СХП, которая составляла 10% от требуемой дозы ТА, вводимой в стекловидное тело.

Результаты этого исследования позволяют предположить, что доставка ТА в СХП обеспечивает эффективное снижение степени воспаления, и это может быть достигнуто при значительно более низкой дозе ТА, чем доза ТА, вводимая в стекловидное тело.

Пример 13. Лечение острого заднего увеита у свиней-моделей путем инъекции ацетонида триамцинолона в супрахориоидальное пространство с помощью микроигл.

Это исследование проводили на животных в соответствии с законодательством ARVO по использованию животных для офтальмических и визуальных исследований, и это исследование было одобрено Научным комитетом по уходу за животными и по использованию животных при Университете штата Северная Каролина и находилось под контролем этого Комитета. Перед индуцированием увеита животных оставляли на 1 неделю для акклиматизации к условиям проведения исследований.

В этом исследовании было использовано всего 20 самцов или самок домашних поросётов-отъемышей (*Sus scrofa domestica*) (12-20 кг). В данном исследовании тестировали только левый глаз, а в правый глаз инъекций не вводили, и этот глаз не тестировали или не обрабатывали. Все инъекции вводили анестезированным свиньям (анестезию проводили путем внутримышечного введения телазола-кетамин-ксилазина и с использованием кислородной маски, содержащей изофлуран), и глаз препарировали в асептических условиях (с использованием стерильного 5% раствора бетадина с последующим увлажнением стерильной глазной примочкой). Сразу после инъекций местно вводили 1 каплю офтальмического раствора моксифлоксацина (Vigamox®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX).

За 24 ч до инъекции ТА или носителя в СХП или в стекловидное тело (день -1) в центр стекловидного тела заднего сегмента глаза вводили инъекцию 100 нг липополисахарида (ЛПС; *E. coli* 055:B55; Sigma, Inc. St. Louis, MO) в 100 мкл BSS (сбалансированного солевого раствора, Alcon Laboratories, nc., Fort Worth, TX) с помощью иглы калибра 27.



Через 24 ч после инъекции ЛПС (день 0), 0,2 или 2,0 мг коммерчески доступного ТА (Triesence®; Alcon Laboratories, Inc, Forth Worth, TX) или носителя вводили путем инъекции либо в стекловидное тело глаза (с помощью иглы калибра 27), либо в СХП глаза (с помощью микроиглы длиной 850 мкм и калибра 33), препарированного в асептических условиях (табл. 7). Для сравнения терапевтических эффектов брали типичную терапевтическую дозу ТА (например, 2,0 мг) и в 10 раз меньшую дозу.

Все инъекции были сделаны в участок, находящийся приблизительно на 5-6 мм выше лимба. Для обеспечения стабилизации глаза во время инъекции в СХП в передний конъюнктивный свод вставляли стерильный лабораторный шпатель (стерильный шпатель с плоским концом Corning, Corning Life Sciences, Corning, NY). Для эффективного осуществления метода инъекции в СХП с помощью микроигл, перед проведением этого исследования, в СХП глаз умерщвленной свиньи вводили приблизительно 10-15 инъекций лекарственного состава. ТА разводили носителем и получали низкую дозу (0,2 мг/100 мкл) или высокую дозу (2,0 мг/100 мкл). Контрольным группам также вводили носитель (100 мкл), но без ТА. Группы обработки перечислены в табл. 7.

Таблица 7

Группы обработки и протокол исследования

Группа	Обработка 100 мкл (День -1/День 0)	Число животных	Оценка
1	BSS в стекловидное тело/Носитель в СХП	2	Оценки воспаления глаз: Дни -1, 0, 1, 2 и 3
2	100 нг ЛПС в стекловидное тело/Носитель в СХП	2	
3	100 нг ЛПС в стекловидное тело/0,2 мг ТА СХП	4	ВГД: Дни -6, -4, -1, 0, 1, 2 и 3*
4	100 нг ЛПС в стекловидное тело/2,0 мг ТА СХП	4	
5	100 нг ЛПС в стекловидное тело/0,2 мг ТА в стекловидное тело	4	ЭРГ, ОКТ, Фото: Дни -1, 0 и 3
6	100 нг ЛПС в стекловидное тело/2,0 мг ТА в стекловидное тело	4	

BSS - сбалансированный солевой раствор;

IVT - интравитреально;

СХП - супрахориоидальное пространство;

ЛПС - липосахарид;

ТА - ацетонид триамцинолона;

ЭРГ - электроретинография;

ОКТ - оптическая когерентная томография;

фото: фотография глазного дна;

\* плюс 1, 3 и 6 ч после введения инъекций.

Дни недели/Время исследования (часы)											
M	T	W	R	F	S	S	M	T	W	R	F
-192	-168	-144	-120	-96	-72	-48	-24	0	24	48	72
↑				ВГД			GA	GA	ВГД	ВГД	ВГД
Начало акклиматизации							ЛПС	ТА	Оцен.	Оцен.	Оцен.
											GA Эвтаназия

Оценка воспаления глаза.

Передний сегмент и переднюю часть стекловидного тела глаза оценивали на микроскопе по шкале оценок воспаления глаза Хэкетта-МакДональда, модифицированной для применения этой системы в эксперименте на свиньях (вместо Новозеландских белых кроликов), как описано ниже. Баллы, поставленные при оценке конъюнктивы (гиперемии, опухания, отслоения, 0-4); прилива водянистой жидкости (0-3); светового рефлекса зрачка (0-2); поражения радужки (0-4); роговицы (степени и площади поражения, 0-4); паннуса (васкуляризации, 0-2) и клеточного инфильтрата передней части стекловидного тела (0-4), суммировали с получением одной оценки тяжести воспаления для каждого животного в каждом

эксперименте. Оценку воспаления глаз осуществляли с помощью портативного микроскопа под щелевой лампой (Zeiss HSO-10, Carl Zeiss Meditec, Inc. USA) на день -1 (перед инъекцией ЛПС), на день 0 (перед инъекцией носителя или ТА), а затем на дни 1, 2 и 3 после инъекции.

Внутриглазное давление.

Внутриглазное давление (ВГД) измеряли на дни -6, -4, -1, 0, 1, 2 и 3 на тонометре TonoVet (iCare, Finland). Кроме того, ВГД измеряли через 1, 3 и 6 ч после инъекции в СХП или в стекловидное тело на день 0. Измерения осуществляли без местной анестезии в соответствии с рекомендациями производителя. Условия содержания свиней во время акклиматизации позволяли проводить рутинную оценку глаз и измерять ВГД, прилагая лишь минимальные усилия для удерживания свиней вручную. Наконечник зонда тонометра подвергали контакту с центральной частью роговицы и делали 6 измерений подряд. После шести измерений на дисплее тонометра появлялось среднее значение ВГД, и это значение регистрировали.

Электроретинография (ЭРГ).

Свиней анестезировали на дни -1, 0 и 3, и зрачки расширяли путем введения 1% тропикамида-HCl, а роговицу анестезировали 0,5% пропаракаином-HCl, после чего, перед инъекцией, регистрировали все поле электроретинограммы для левого глаза. Перед осуществлением ЭРГ проводили адаптацию всех животных, оставляя их на 15 мин в темноте. На роговицу помещали монополярный электрод контактной роговичной линзы (ERG-jet, La Chaux des Fonds, Switzerland), который служил в качестве активного электрода. Подкожный электрод в латеральном углу глазной щели служил в качестве нейтрального электрода. Для поддержания глазного века открытым под него помещали расширитель века Барракера, а в дорсальную область вставляли подкожный игольчатый электрод, который служил в качестве заземляющего электрода. ЭРГ проводили путем подачи мгновенных импульсов на частоте 0,33 Гц с помощью фотостимулятора мини-ганцфельд-эффекта (Roland Instruments, Wiesbaden, Germany) при максимальной интенсивности. Двадцать ответов были увеличены, отфильтрованы и усреднены (Retipoint Electrophysiologic Diagnostic Systems, Roland Instruments, Wiesbaden, Germany). Амплитуду  $\beta$ -волны регистрировали для каждой свиньи в установленное время.

Широкопольная цифровая фотография глазного дна.

На дни исследования -1, 0 и 3 свиней анестезировали, и зрачки расширяли путем введения 1% тропикамида, а затем глазное дно фотографировали при стандартном освещении и фокусном расстоянии с использованием широкопольной цифровой системы визуализации (Retcam II, Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA).

Оптическая когерентная томография.

После получения широкопольной фотографии глазного дна на дни -1, 0 и 3 центральную часть роговицы визуализировали с помощью оптической когерентной томографии на основе технологии спектрального домена (СД-ОКТ) (Bioptigen SDOCT EnVisu Ophthalmic Imaging System, Durham, NC) в соответствии с 6 протоколами визуализации (включая сканы для формирования объемных изображений в прямоугольном формате 6, 8 и 12 мм, и прямоугольный растр доплеровского спектра). СД-ОКТ позволяла проводить *in vivo* оценку повреждения сетчатки и толщины сетчатки с использованием нутромера, с помощью которого измеряли диаметр трех репрезентативных площадей одного диска, находящегося выше диска зрительного нерва, а затем полученные величины усредняли с получением среднего значения толщины сетчатки глаза за определенный период времени.

Гистопатологический анализ глаза.

Свиней подвергали эвтаназии на 3-й день исследования после проведения клинической оценки, ОКТ, ЭРГ и получения широкопольной фотографии глазного дна. После эвтаназии избыточной внутривенной дозой барбитурата удаляли оба глаза. Водянистую жидкость (АН) отсасывали, и сразу после эвтаназии, из каждого глаза брали 1 мл образца водянистой жидкости стекловидного тела (ВН). После этого глазное яблоко фиксировали в растворе Дэвидсона в течение 24 ч, а затем в спирте. Центральные, сагитальные срезы каждого глазного яблока, включая зрительный нерв, окрашивали гематоксилином и эозином и оценивали под оптическим микроскопом. Два наблюдателя-патолога, которые не имели никакой информации об экспериментальных группах, проводили оценку уровня воспалительного инфильтрата в переднем и заднем сегментах глаза. Передний и задний сегменты глаза оценивали по следующей шкале: 0=клеточный инфильтрат не наблюдался; 1=наблюдалась инфильтрация нескольких клеток (слабая) - очаговая; 2=наблюдалась инфильтрация нескольких клеток (слабая) - диффузная; 3=наблюдалась инфильтрация небольшого числа клеток и 4=наблюдалась инфильтрация большого числа клеток.

Подсчет воспалительных клеток и определение концентрации белка в водянистой жидкости и в водянистой жидкости стекловидного тела АН и ВН, после их аспирации из глаз, сразу помещали на лед, а затем отдавали в лабораторию, где их замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$  и хранили до последующей обработки. Образцы оттаивали при комнатной температуре, встряхивали и подсчитывали общее число клеток на гемоцитометре. Концентрацию общего белка определяли с помощью анализа Брэдфорда (Pierce BCA Protein Assay Kit, Thermo Scientific Pierce, Rockford, IL).

Анализ данных и статистический анализ.

Для проведения гистологического анализа два независимых наблюдателя, которые не имели ника-

кой информации об экспериментальных группах, оценивали каждый глаз в каждый период времени и получали средние оценки для каждого животного, которые затем анализировали. Данные с нормальным параметрическим распределением (то есть ВГД, ЭРГ, толщина сетчатки, число клеток, концентрация белка) сравнивали для каждого периода времени и для каждой группы с использованием однофакторных моделей ANOVA с последующим проведением (post-hoc) анализа Тьюки-Крамера. В случае непараметрических данных (то есть клинических оценок, гистологических оценок) использовали критерий Уилкоксона для животного на данный момент времени. Различия рассматривались как значимые при  $P < 0,05$ . Результаты и вероятности вычисляли с помощью компьютерной статистической программы (JMP 10, SAS Inc. Gary, NC).

#### Результаты.

Инъекции ТА или носителя в СХП вводили с помощью микроигл без каких-либо препятствий или без побочных эффектов. Глаза оценивали на биомикроскопе под щелевой лампой, и после каждой инъекции проводили непрямую офтальмоскопию. После инъекции в СХП, какой-либо утечки вещества, вводимого микроиглой посредством перфорации склеры, или утечки лейкоцитарной суспензии лекарственного средства в стекловидное тело не наблюдалось. После инъекции ТА в стекловидное тело, ТА наблюдался в виде депо лейкоцитов в центральной части стекловидного тела, на что указывала не прямая офтальмоскопия. Кроме того, после всех инъекций (в СХП или в стекловидное тело) не наблюдалось какого-либо кровоизлияния в месте инъекции или в стекловидном теле.

#### Оценки воспаления глаза.

После интравитреальной инъекции ЛПС на день -1, кумулятивная оценка воспаления для всех групп повышалась до 6-10 (фиг. 23). Оценки для глаз, в которые вводили инъекцию ЛПС, были значительно выше, чем для глаз, в которые вводили инъекцию BSS ( $P < 0,02$ ). После введения инъекции на день 0 оценки воспаления в основном снижались, хотя через 24 ч после инъекции глаза, обработанные носителем (группа 2), имели средние оценки, значительно превышающие оценки для других групп обработки ( $P < 0,02$ ), а глаза, в которые вводили IVT-инъекции 0,2 мг ТА (группа 5), имели средние оценки, которые значительно превышали оценки ( $P < 0,03$ ) для групп 1, 3, 4 и 6. Через 48 ч и 72 ч после обработки глаза, в которые вводили IVT-инъекцию 0,2 мг ТА (группа 4), имели значительно более высокие средние оценки, чем глаза, в СХП которых вводили ТА (0,2 и 2,0 мг; группы 3 и 4) и носитель (группа 1). Глаза, в СХП которых вводили инъекции ТА (0,2 и 2,0 мг; группы 3 и 4), и глаза, в которые вводили IVT-инъекции ТА (2,0 мг; группа 6), имели средние оценки воспаления, которые значительно не отличались от оценок воспаления для глаз, обработанных носителем в каждый день проведения эксперимента (то есть на дни 1, 2 и 3) после обработки (фиг. 23).

#### Внутриглазное давление.

Внутриглазное давление варьировалось в пределах от 19 до 24 мм рт. ст. во время акклиматизации и немного снижалось по мере привыкания свиней к условиям эксперимента. После индуцирования увеита у групп, которым вводили ЛПС, ВГД снижалось на время 0 до 12-16 мм рт. ст. После введения инъекций ВГД оставалось низким у всех групп через 6 ч после инъекции, а затем возвращалось на базовый уровень. В глазах животных группы 1, в которые не вводили ЛПС, через 1 и 3 ч после введения инъекции ВГД было значительно выше, чем в глазах животных группы 2 ( $P = 0,01$ ;  $0,04$ ). В других случаях каких-либо значительных различий между группами (фиг. 24) не наблюдалось, а также не наблюдалось какого-либо резкого увеличения ВГД сразу (то есть через 1, 3 и 6 ч) после инъекций.

#### Электроретинография.

Амплитуды скотопической  $\beta$ -волны значительно не отличались для всех групп, оцениваемых в каждый период времени (то есть на дни -1, 0 и 3), за исключением группы 4 на день -1, у которой амплитуда  $\beta$ -волны была значительно выше, чем у групп 1, 3, 5 и 6 ( $P < 0,007$ ). Результат такой предварительной обработки, вероятно, является результатом биологических флуктуаций, а поэтому он не является клинически значимым. Однако после инъекций, какой-либо дисфункции сетчатки не обнаруживалось (то есть амплитуда  $\beta$ -волны снижалась).

#### Широкопольная цифровая фотография глазного дна.

На широкопольных фотографиях глазного дна было обнаружено заметное помутнение заднего сегмента глаза через 24 ч после инъекции ЛПС, за исключением группы 1, которой инъекцировали BSS, и у которой глаза оставались здоровыми на вид. Помутнение, наблюдаемое в глазах, в которые вводили инъекции ЛПС, было результатом присутствия экссудативного и клеточного инфильтрата в водянистой жидкости стекловидного тела. В глазах, обработанных носителем (группа 2), помутнение заметно увеличивалось на дни 1-3 после инъекции. Введение 0,2 и 2,0 мг ТА в СХП и 2,0 мг ТА в стекловидное тело давало изображение глазного дна, на котором наблюдалось меньшее помутнение стекловидного тела, и такая картина глазного дна была аналогична картине, которая наблюдалась до введения. Однако введение 0,2 мг ТА в стекловидное тело давало изображение, на котором наблюдалось лишь незначительное улучшение состояния глаз по сравнению с глазами, обработанными носителем. Глаза, в которые вводили 2,0 мг ТА путем инъекции в стекловидное тело, имели обширное сплошное депо ТА, видимое в центральной части стекловидного тела (фиг. 25A-B).

Оптическая когерентная томография.

У всех групп какого-либо значимого различия в толщине сетчатки не наблюдалось ни до, ни после инъекции. Явной патологии сетчатки после индуцирования увеита или после обработки не наблюдалось, однако обнаруживались клетки, происходящие от сосудистой системы сетчатки.

Гистопатологический анализ глаз.

Гистопатологический анализ глаз, оцениваемых у всех групп, ни в одном случае не выявил каких-либо значительных изменений в структуре ткани или токсикологических изменений. Однако во всех глазах, за исключением глаз животных группы 1 (введение BSS в стекловидное тело/введение носителя в СХП), обнаруживался клеточный инфильтрат в передней глазной оболочке, в стекловидном теле и в сетчатке. Инфильтрация ткани происходит преимущественно под действием нейтрофилов. Глаза животных группы 2 (ЛПС в стекловидном теле/носитель в СХП) обнаруживали умеренную или тяжелую степень инфильтрации нейтрофилами в радужке, в основании радужки и в радужно-роговичных углах. Кроме того, наблюдалась умеренная или тяжелая степень нейтрофильной инфильтрации в стекловидном теле и во внутренних слоях сетчатки, а также наблюдалось периваскулярное скопление воспалительных клеток в сетчатке (фиг. 26). В глазах животных группы 3 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в СХП) наблюдался слабый нейтрофильный инфильтрат в радужке и умеренный нейтрофильный инфильтрат во внутренних слоях сетчатки и в стекловидном теле. Передний сегмент глаз у животных группы 4 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в СХП) был нормальным, и лишь иногда в нем наблюдались воспалительные клетки. Очень слабая нейтрофильная инфильтрация наблюдалась в стекловидном теле и во внутренних отделах сетчатки. ТА визуально обнаруживался в СХП каждого глаза у животных группы 4 (фиг. 26), что указывало на то, что такой способ инъекции действительно позволяет осуществлять доставку ТА в СХП. Гистологический анализ не обнаруживал какого-либо воспаления или каких-либо признаков токсичности после инъекции ТА в СХП. В глазах животных группы 5 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в стекловидном теле) наблюдалась слабая нейтрофильная инфильтрация в переднем сегменте глазной оболочки и умеренная или тяжелая клеточная инфильтрация в стекловидном теле, а также умеренная инфильтрация во внутреннем отделе сетчатки, включая умеренную периваскулярную инфильтрацию. В глазах животных группы 6 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в СХП) наблюдалась слабая нейтрофильная инфильтрация в переднем сегменте глазной оболочки и умеренная инфильтрация в стекловидном теле, включая слабую периваскулярную инфильтрацию (фиг. 26).

Анализ гистологически подтвержденных оценок воспаления (фиг. 27) переднего и заднего сегмента глаза показал, что глаза животных группы 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП) имели среднюю гистологически подтвержденную оценку тяжести воспаления, которая была значительно ниже, чем у других групп ( $P < 0,04$ ). Глаза животных группы 5 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в стекловидном теле) имели среднюю гистологически подтвержденную оценку тяжести воспаления в переднем сегменте глаза, которая значительно превышала оценку для глаз, в которые вводили высокую дозу ТА либо в СХП (группа 4), либо в стекловидное тело (группа 6) ( $P < 0,04$ ). Глаза животных группы 4 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в СХП) имели среднюю гистологически подтвержденную оценку тяжести воспаления в заднем сегменте глаза, которая была значительно ниже, чем оценка для глаз, обработанных носителем (группа 2), и глаз, в стекловидное тело которых вводили ТА (группы 5 и 6) ( $P < 0,04$ ). Глаза, в стекловидное тело которых вводили высокую дозу ТА, имели среднюю гистологически подтвержденную оценку тяжести воспаления, которая была значительно ниже, чем оценка для глаз, обработанных носителем (группа 2) ( $P = 0,018$ ) (фиг. 27).

Подсчет воспалительных клеток и определение концентрации белка в водянистой жидкости и в водянистой жидкости стекловидного тела.

Среднее число клеток в водянистой жидкости (АН) составляло в пределах от 2000 клеток/мл в глазах животных группы 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП) до  $27800 \pm$  ср. кв. откл. 530 клеток/мл в глазах животных группы 2 (ЛПС в стекловидном теле/носитель в СХП), и это среднее число было значительно выше, чем у других групп ( $P < 0,0023$ ). Среднее число клеток АН в группе 5 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в стекловидном теле) и в группе 6 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в стекловидном теле) было значительно выше, чем в группе 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП) ( $P = 0,022$ ;  $P = 0,021$ ). Среднее число клеток АН в группе 3 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в СХП) и в группе 4 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в СХП) значительно не отличалось от среднего числа клеток АН в группе 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП), в группе 5 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в стекловидном теле) или в группе 6 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в стекловидном теле) (фиг. 28).

Среднее число клеток в водянистой жидкости стекловидного тела (VN) составляло в пределах от 6300 клеток/мл в глазах животных группы 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП) до  $55000 \pm$  ср. кв. откл. 1620 клеток/мл в глазах животных группы 2 (ЛПС в стекловидном теле/носитель в СХП), и это среднее число было значительно выше, чем у других групп ( $P < 0,018$ ). Среднее число клеток VN в группе 3 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в СХП) было значительно выше, чем в группе 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП) ( $P = 0,031$ ) и в группе 4 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в СХП) ( $P = 0,048$ ). Среднее число клеток VN в группе 5 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в

стекловидном теле) также значительно превышало число клеток VH в группе 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП) ( $P=0,023$ ) и в группе 4 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в СХП) ( $P=0,032$ ). Среднее число клеток VH в группе 5 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в СХП) значительно не отличалось от среднего числа клеток VH в группе 5 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в стекловидном теле) и в группе 6 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в стекловидном теле). Кроме того, среднее число клеток VH в группе 4 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в СХП) значительно не отличалось от среднего числа клеток VH в группе 1, то есть у необработанного контроля (фиг 28).

Средняя концентрация белка в водянистой жидкости (АН) составляла в пределах от 0,0 мг/мл в глазах животных группы 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП) до  $3,0 \pm$  ср.кв.откл. 3,5 мг/мл в глазах животных группы 6. Какого-либо значимого различия в средних концентрациях белка в водянистой жидкости для этих групп не обнаруживалось. Средняя концентрация белка в водянистой жидкости стекловидного тела (VH) составляла в пределах от 0,0 мг/мл в глазах животных группы 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП) до  $4,0 \pm$  ср.кв.откл. 0,8 мг/мл в глазах животных группы 6 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в стекловидном теле). В группе 1 (BSS в стекловидном теле/носитель в СХП) и в группе 4 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в СХП) средние концентрации белка в водянистой жидкости стекловидного тела были значительно ниже, чем в группе 3 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в СХП), в группе 5 (ЛПС в стекловидном теле/низкая доза ТА в стекловидном теле) и в группе 6 (ЛПС в стекловидном теле/высокая доза ТА в стекловидном теле) ( $P<0,033$ ).

Полученные данные показали, что доставка ТА в СХП с помощью микроигл была эффективной и хорошо переносилась в течение периода времени до трех дней после инъекции ТА в глаза свиней. Кроме того, инъекция 0,2 и 2,0 мг ТА в СХП приводила к эффективному снижению воспаления у этих животных-моделей так же, как и инъекция 2,0 мг ТА в стекловидное тело. Средние оценки воспаления, оценки клеточного инфильтрата в стекловидном теле, полученные с помощью ОКТ, и гистологические оценки глаз, в СХП которых вводили 0,2 и 2,0 мг ТА, значительно не отличались от оценок, полученных для глаз, в стекловидное тело которых вводили 2,0 мг ТА. Эти данные показали, что инъекция 0,2 мг ТА в СХП была такой же эффективной в отношении снижения острого воспаления глаз, как и инъекция 2,0 мг ТА в стекловидное тело, а инъекция 0,2 мг ТА в стекловидное тело была менее эффективной. При доставке лекарственного средства в СХП эффективная доза может быть снижена в 10 раз, поскольку доставка ТА в хориоидальную оболочку и в сетчатку является более нацеленной.

Каких-либо осложнений на участке инъекции, резкого повышения внутриглазного давления или токсического воздействия на сетчатку после инъекций в СХП не обнаруживалось. В этом исследовании после инъекций в СХП какого-либо резкого повышения ВГД не наблюдалось.

Доставка ТА в СХП позволяла проводить эффективную терапию в целях снижения тяжести острого заднего увеита у животных-моделей, глаза которых имеют такую же анатомию, такой же размер и такую же сосудистую структуру сетчатки, как и глаза человека. После инъекции ТА в СХП глаз свиней каких-либо побочных эффектов, повышения ВГД или признаков токсичности, вызываемой процедурными манипуляциями, или острой лекарственной токсичности не наблюдалось.

Пример 14. Микроинъекция бевацизумаба в супрахориоидальное пространство хорошо переносится человеком.

Была оценена безопасность и переносимость одной инъекции бевацизумаба в супрахориоидальное пространство (СХП) с помощью микроиглы. Четыре взрослых пациента, страдающие хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), вызываемой мокрой возрастной дегенерацией желтого пятна (ВДЖП), были включены в протокол одноцентрового исследования фазы 1 с открытой меткой. Каждый индивидуум давал информированное согласие на участие в эксперименте и был обследован на возможность его включения в программу исследования. После местной анестезии каждому пациенту в СХП глаза вводили одну унилатеральную инъекцию 100 мкл бевацизумаба (Avastin®) с помощью микроиглы длиной 850 мкм и калибра 33. Микроиглу вводили в склеру приблизительно на 8-12 мм позади лимба в верхнем височном квадранте. После такого введения пациентов оставляли на 4 ч в стационаре для наблюдения, а затем эти пациенты несколько раз в течение 2 месяцев возвращались в стационар для обследования. Основные оценки безопасности осуществляли путем определения внутриглазного давления (ВГД), анализа по ангиограммам, анализа с помощью биомикроскопии и непрямой офтальмоскопии, анализа глазного дна по фотографии, анализа с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), путем определения остроты зрения (VA) (табл. 8) и наличия боли.

Успешное введение дозы в СХП глаза четырех пациентов было подтверждено с помощью офтальмоскопии сразу после инъекции. При введении были зарегистрированы небольшие болевые ощущения. Каких-либо неожиданных или серьезных побочных эффектов после введения бевацизумаба или после проведения процедуры лечения не наблюдалось, на что указывало офтальмическое обследование. Ни у одного из индивидуумов не наблюдалось какого-либо негативного эффекта в отношении ВГД, ОКТ (фиг. 30) или VA. Ни одному из пациентов не потребовалась неотложная терапия или повторная инъекция в течение двух месяцев после лечения. Результаты исследования показали, что успешное и безопасное введение дозы в СХП может быть осуществлено с помощью микроиглы лишь под местной анестезией. Результаты этого исследования также продемонстрировали, что доза 100 мкл бевацизумаба может быть

введена в СХП без каких-либо неожиданных или серьезных побочных эффектов.

Таблица 8

## Острота зрения пациентов

Пациент	Скрининг	Предварительная доза	28-й день после введения дозы	56-й день после введения дозы
1	20/40	20/80	20/40	20/40
2	20/40	20/40	20/20	20/20
3	20/320	20/320	20/250	20/250
4	20/400	20/400	20/400	20/400

Пример 15. Сравнение общего количества ацетонида триамцинолона, доставляемого путем введения в супрахориоидальное пространство или в стекловидное тело.

В этом исследовании сравнивали общее количество ацетонида триамцинолона (ТА), доставляемое в глаза свиней путем инъекции в супрахориоидальное пространство с помощью микроиглы или в стекловидное тело с помощью стандартной иглы калибра 30.

Все инъекции вводили в целые глаза умерщвленных свиней (Sioux-Preme Packing), удаленные через 24 ч после эвтаназии. Инъекции ТА в стекловидное тело и в супрахориоидальное пространство осуществляли с использованием Triesence® (ТА; Alcon Labs). Инъекции в стекловидное тело осуществляли с помощью иглы калибра 30 (Becton-Dickinson), а инъекции в супрахориоидальное пространство осуществляли с помощью полый микроиглы. 1-мл шприцы (Becton-Dickinson) заполняли необходимым количеством ТА в каждом из трех оцениваемых объемов: 50, 100 и 150 мкл (2, 4 и 6 мг соответственно). Остаточное количество ТА, присутствующего в комплекте шприц/игла после инъекции, определяли с помощью ОФ-ВЭЖХ. Общее количество ТА, доставляемое в глаза в каждом объеме доз, определяли как разницу между общим количеством ТА в заполненном шприце до инъекции в глаза свиней и остаточным количеством ТА, выделенным из комплекта шприц/игла после инъекции.

Средняя общая доза после инъекции 50, 100 и 150 мкл ТА в супрахориоидальное пространство составляла в пределах 86-92% от всей доставляемой дозы, а средняя общая доза после инъекции 50 и 100 мкл ТА в стекловидное тело составляла в пределах 88-89%. Фактически, какого-либо различия между двумя способами введения и между иглами для каждого объема не наблюдалось. Результаты этого исследования показали, что нужный уровень доз ТА может быть успешно доставлен в СХП с помощью микроиглы или в стекловидное тело с помощью иглы калибра 30. Общие количества ТА, доставляемые двумя способами введения, были одинаковыми.

Пример 16. Микроинъекция 4 мг ацетонида триамцинолона в супрахориоидальное пространство глаз Новозеландских белых кроликов.

В этом исследовании офтальмическую переносимость и токсикокинезику при введении 4 мг ацетонида триамцинолона (ТА) в супрахориоидальное пространство с помощью микроиглы оценивали у Новозеландских белых кроликов, используемых в качестве животных-моделей.

На день 0 новозеландским белым кроликам (NZW) (4/пол/группа/конечное время, всего 48 животных) вводили одну билатеральную супрахориоидальную инъекцию в объеме 100 мкл, содержащем 4 мг ТА (40 мг/мл) или носителя с помощью микроиглы длиной 750 мкм и калибра 33. Клинические наблюдения, оценку массы тела и потребления пищи, биомикроскопию под щелевой лампой в комбинации с оценкой по шкале МакДональда-Шеддека, непрямую офтальмоскопию, определение внутриглазного давления (ВГД), оценку толщины центральной части роговицы (ССТ), электроретинографию (ЭРГ), химический анализ сыворотки и анализ крови, а также системную экспозицию оценивали в течение периода времени до 13 недель после введения дозы. Животных умерщвляли на день 1 или на 13 недель, и после аутопсии их подвергали макроскопическому обследованию и проводили гистопатологический анализ глаза. Четырём животным/пол вводили дополнительную супрахориоидальную инъекцию на день 90, а затем за животными наблюдали еще 13 недель.

Инъекция ТА в супрахориоидальное пространство с помощью микроиглы была успешно осуществлена для 96 глаз. Какого-либо негативного воздействия введения ТА или побочных эффектов, ассоциированных с ТА, на клинические наблюдения, массу тела, увеличение массы тела, потребление пищи или химический состав сыворотки и крови не обнаруживалось.

Данные, полученные с помощью биомикроскопии под щелевой лампой и путем оценки глазного дна, указывали в основном на слабые и преходящие по своей природе манифестации и продемонстрировали превосходную офтальмическую переносимость в течение периода времени до 13 недель после введения ТА в супрахориоидальное пространство (табл. 9).

Таблица 9

## Офтальмические исследования

Обработка	Носитель		40 мг/мл ТА	
	М:12	Ф:12	М:12	Ф:12
Отек конъюнктивы (слабый, преходящий)	-	1	-	2
Отслоение конъюнктивы (слабое, преходящее)	-	-	-	2
Окрашивание роговицы (слабое, преходящее)	2	1	1	1
Царапины на роговице (незначительные, преходящие)	1	1	1	-
Фибрин в стекловидном теле (временное присутствие)	-	1	1	-
Сетчатка, площадь поражений (небольшая, с тенденцией к уменьшению)	-	1	-	-

Снижение внутриглазного давления (ВГД) после инъекции наблюдалось у обеих групп через 24 ч после введения в супрахориоидальное пространство (фиг. 31). Такое снижение также наблюдалось в исследованиях по введению в стекловидное тело. Слабое увеличение ВГД приблизительно на 2-3 мм рт. ст. наблюдалось у животных в группе, которой вводили 4 мг ТА, по сравнению с группой, которой вводили носитель на дни 7-90, но такое увеличение не рассматривалось как побочный эффект из-за небольшой величины изменения (фиг. 31). У группы, которой вводили носитель на день 28, наблюдалось снижение ВГД, однако исследование этого снижения не выявило каких-либо факторов, которые могут вызывать такой неожиданный эффект.

Небольшое снижение толщины центральной части роговицы (ССТ) на день 1, как было измерено с помощью анализа на патологическое утолщение ткани, наблюдалось у обеих групп, и такой эффект полностью исчезал на день 90. При этом значимых различий в ССТ между способами обработки не наблюдалось (фиг. 32).

Какого-либо негативного воздействия введения 4 мг ТА или побочных эффектов, ассоциированных с ТА, на полное время распространения или амплитуду  $\alpha$ -волны или  $\beta$ -волны, определенных с помощью скотоскопической электроретинографии (ЭРГ), не наблюдалось (табл. 10).



Таблица 10

## Электроретинография

Обработка	Время	Протокол	Скотоскопический анализ			
			$\alpha$ -волна		$\beta$ -волна	
			Среднее	SD	Среднее	SD
Носитель	Начальный момент	Время (мс)	12,7	0,9	39,3	7
		Амплитуда (мкВ)	116,1	22	256,6	69
	День 1	Время (мс)	12,9	0,9	52,5	1,3
		Амплитуда (мкВ)	-121,5	20,3	244,5	50,6
	День 90	Время (мс)	12,6	0,7	51,6	1
		Амплитуда (мкВ)	-115,9	19,9	290,4	53,7
Триамцинолон	Начальный момент	Время (мс)	12,5	0,06	43,4	8,6
		Амплитуда (мкВ)	-131,6	28,2	257,3	33,6
	День 1	Время (мс)	12,5	0,6	51,8	1,7
		Амплитуда (мкВ)	-123,15	21,3	239,8	38,6
	День 90	Время (мс)	12,8	0,7	52,4	1,2
		Амплитуда (мкВ)	-145,8	31,5	338,1	56,1

На фиг. 33 указана средняя концентрация ТА в плазме  $\pm$  ср.кв.откл., измеренная для 8 кроликов. Системная экспозиция после введения в супрахориоидальное пространство была минимальной, причем средняя  $C_{\max}$  составляла 12 нг/мл на день 1.

Гистопатологический анализ показал, что ТА мог быть легко визуализирован в супрахориоидальном пространстве на день 1, а носитель не обнаруживался. Каких-либо побочных эффектов, ассоциированных со способом введения или с введением 4 мг ТА, не наблюдалось, на что указывал гистопатологический анализ (табл. 11).

Таблица 11

## Гистопатологические анализы

Обработка	Носитель		40 мг/мл ТА	
	М: 4	Ф: 4	М: 4	Ф: 4
Число животных				
Лимфоциты, выходящие из конъюнктивы	-	3	2	3
Утончение эпителия конъюнктивы	-	1	1	3
Отек отростков ресничного тела	2	1	1	2
Воспалительные клетки в строме лимба	-	1	-	1
ТА в СХП	-	-	4	4
Небольшая площадь поражения сетчатки (слабое поражение)	-	-	-	1

Полученные данные также показали, что введение в супрахориоидальное пространство с помощью микроиглы может представлять собой безопасный нехирургический альтернативный способ офтальмической доставки лекарственного состава, например триамцинолона. Одна билатеральная супрахориоид-

дальняя инъекция 4 мг ТА (40 мг/мл) с помощью микроиглы длиной 750 мкм и калибра 33 хорошо переносилась кроликами-альбиносами и при этом позволяла минимизировать системную экспозицию ТА.

Цитируемые здесь публикации, патенты и патентные заявки во всей своей полноте вводятся в настоящее описание посредством ссылки. Следует отметить, что в описание настоящего изобретения, которое приводится со ссылками на конкретные варианты его осуществления, могут быть введены различные изменения и эквиваленты, не выходящие за рамки истинного существа и объема изобретения. Кроме того, в конкретные варианты, материалы, рассматриваемые композиции, способ, стадию или стадии этого способа, которые составляют сущность и объем описанного изобретения, может быть внесено множество модификаций. При этом подразумевается, что все такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства заднего сегмента глаза, включающий введение через микроиглу эффективного количества лекарственного состава, содержащего ацетонид триамцинолона или триамцинолон, в супрахориоидальное пространство (СХП) глаза человека, нуждающегося в лечении указанного расстройства.

2. Способ по п.1, где расстройство заднего сегмента глаза представляет собой воспаление глаз, увеит, окклюзию вены сетчатки, мокрую возрастную дегенерацию желтого пятна или диабетический отек желтого пятна.

3. Способ по п.2, где увеит представляет собой острый задний увеит.

4. Способ по п.1, где микроигла имеет длину приблизительно от 500 до 1500 мкм.

5. Способ по п.1, где лекарственный состав содержит триамцинолон в виде суспензии микрочастиц или наночастиц.

6. Способ по п.5, где указанные микрочастицы имеют  $D_{50}=2$  мкм или менее.

7. Способ по п.2, где расстройство заднего сегмента глаза представляет собой диабетический отек желтого пятна, при этом способ дополнительно включает введение второго лекарственного средства в глаз указанного субъекта, причем второе лекарственное средство содержит модулятор VEGF.

8. Способ по п.7, где модулятор VEGF представляет собой антагонист VEGF.

9. Способ по п.8, где антагонист VEGF выбран из антагониста киназы VEGF-рецептора, анти-VEGF антитела или его фрагмента, антитела против рецептора VEGF, анти-VEGF аптамера, низкомолекулярного антагониста VEGF, тиазолидиндиона, хинолина или сконструированного белка с анкириновыми повторами (DARPin).

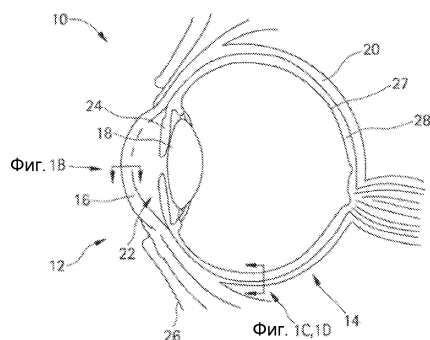
10. Способ по п.9, где антагонист VEGF представляет афлиберцепт.

11. Способ по п.7, где второе лекарственное средство дополнительно содержит антагонист PDGF.

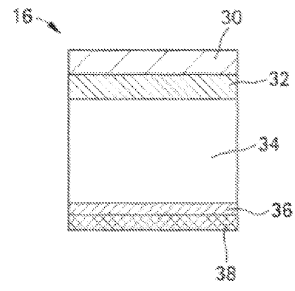
12. Способ по п.7, где указанное второе лекарственное средство вводят в супрахориоидальное пространство (СХП) глаза индивидуума.

13. Способ по п.7, где указанное второе лекарственное средство вводят в стекловидное тело.

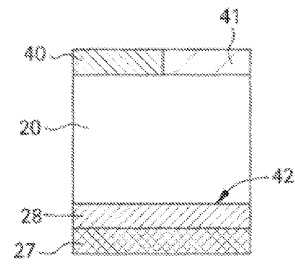
14. Способ по п.7, где первое и второе лекарственные средства вводят индивидууму за один прием.



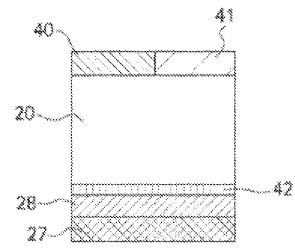
Фиг. 1А



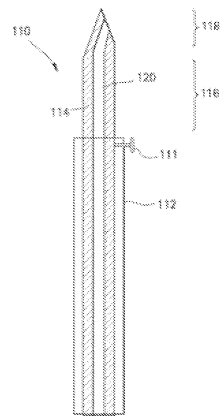
Фиг. 1В



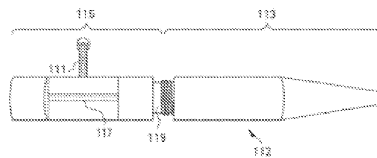
Фиг. 1С



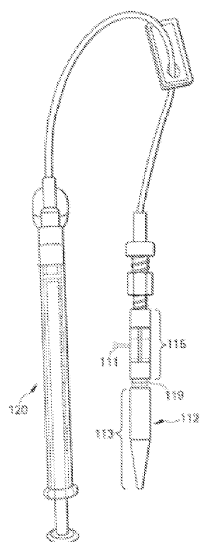
Фиг. 1D



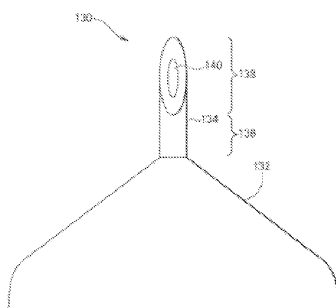
Фиг. 2



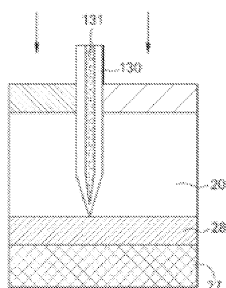
Фиг. 3



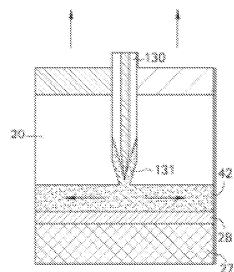
Фиг. 4



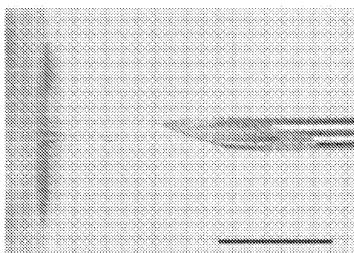
Фиг. 5



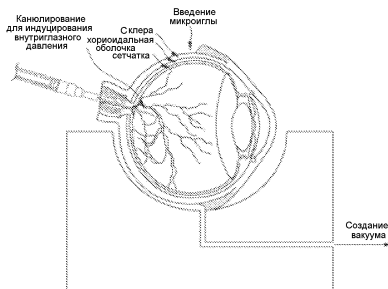
Фиг. 6А



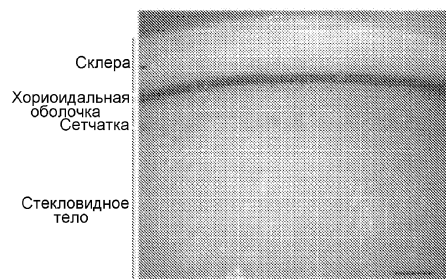
Фиг. 6В



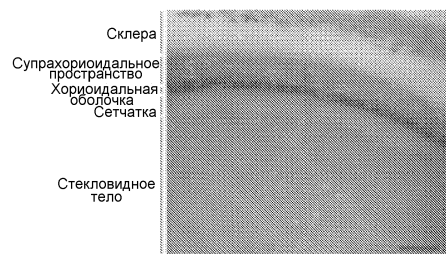
Фиг. 7А



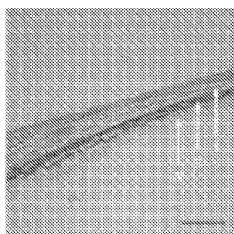
Фиг. 7В



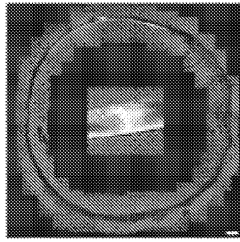
Фиг. 8А



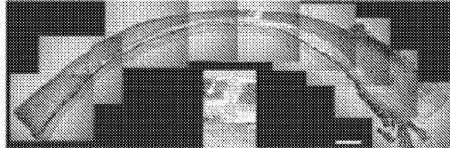
Фиг. 8В



Фиг. 9А



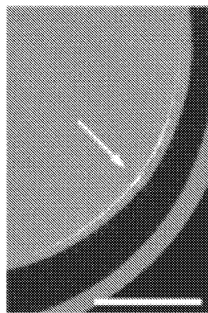
Фиг. 9В



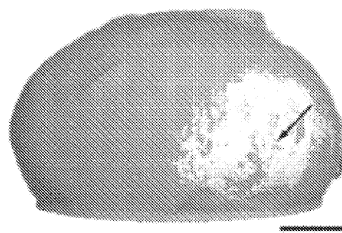
Фиг. 9С



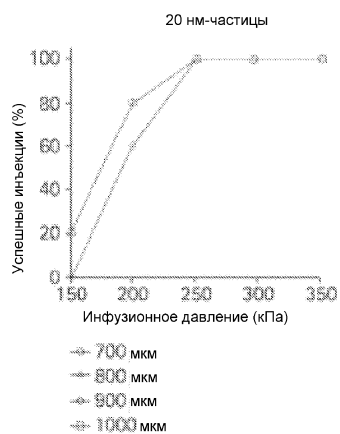
Фиг. 9D



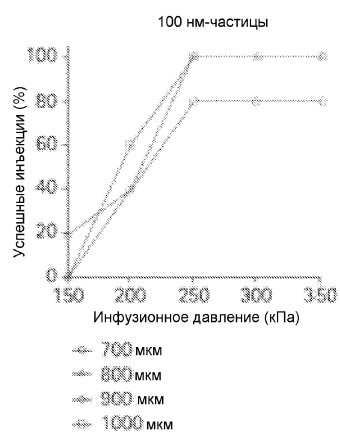
Фиг. 10А



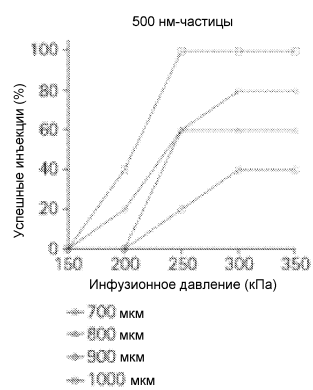
Фиг. 10В



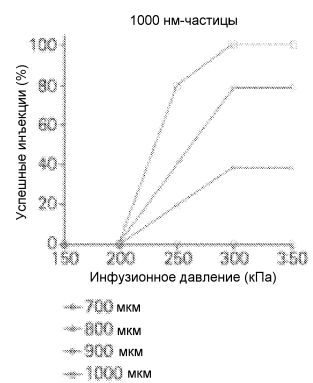
Фиг. 11А



Фиг. 11В

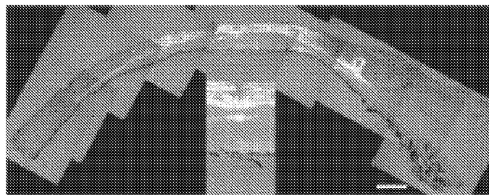


Фиг. 11С

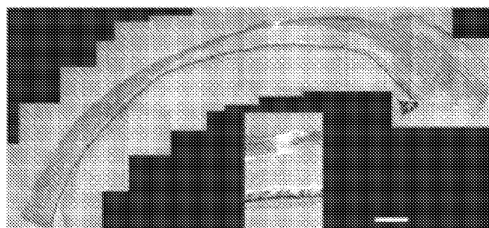


Фиг. 11D

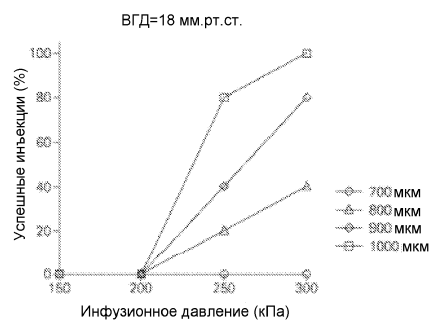




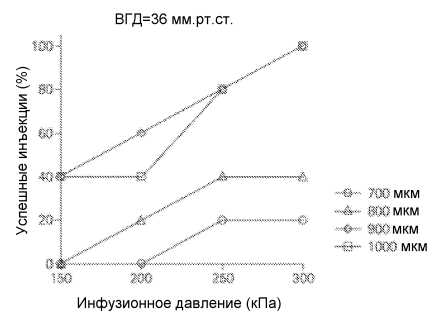
Фиг. 12А



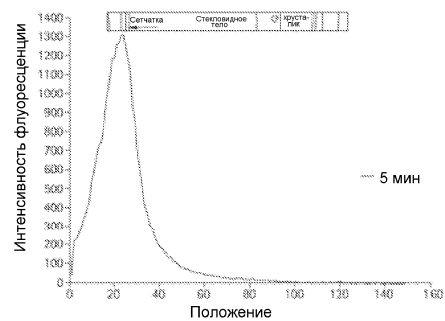
Фиг. 12В



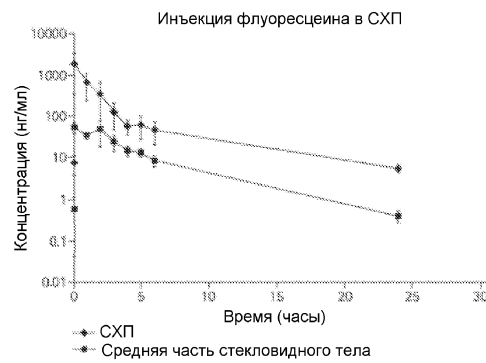
Фиг. 13А



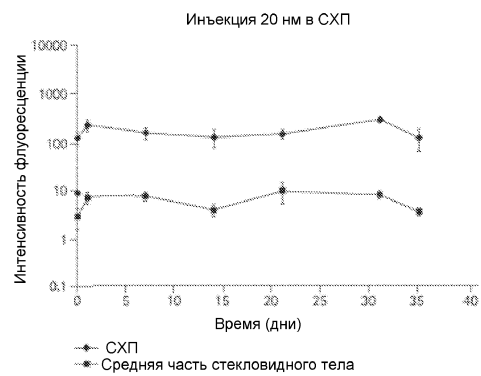
Фиг. 13В



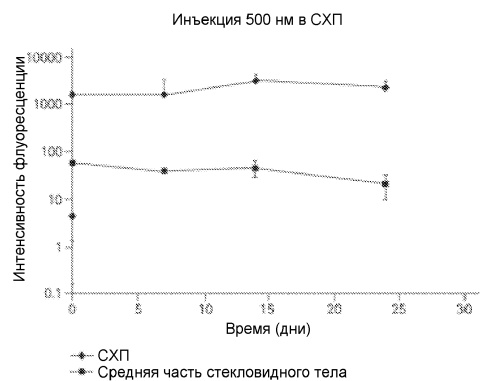
Фиг. 14



Фиг. 15



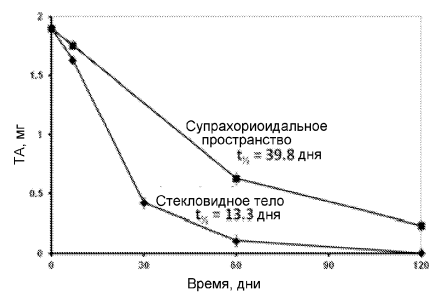
Фиг. 16



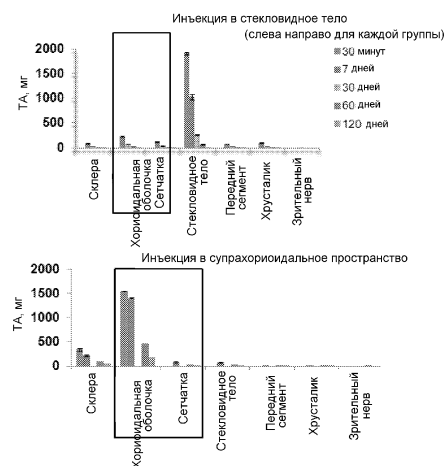
Фиг. 17



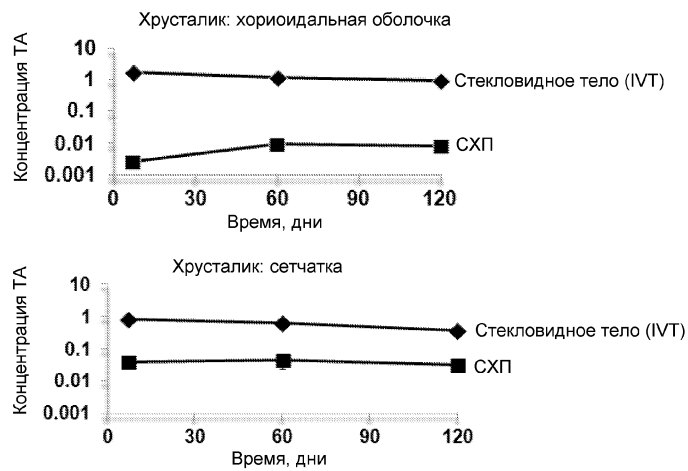
Фиг. 18



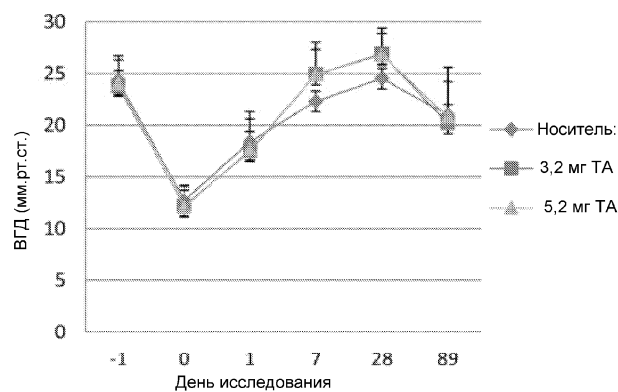
Фиг. 19А



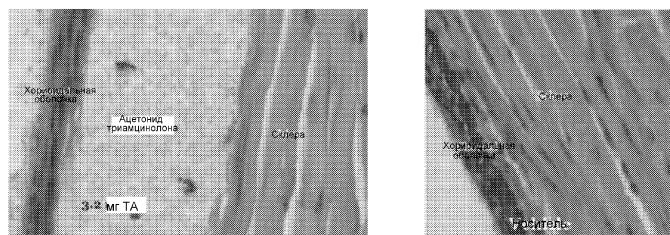
Фиг. 19В



Фиг. 19С

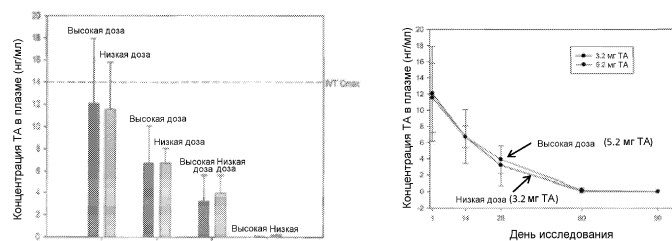


Фиг. 20А



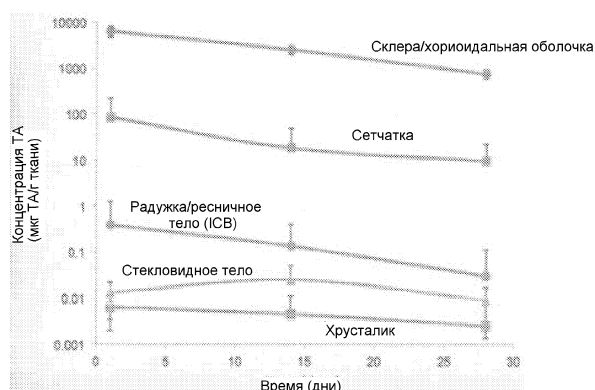
Фиг. 20В

Токсичность одной дозы в соответствии с GLP у кроликов  
при системном введении, n=10 кроликов



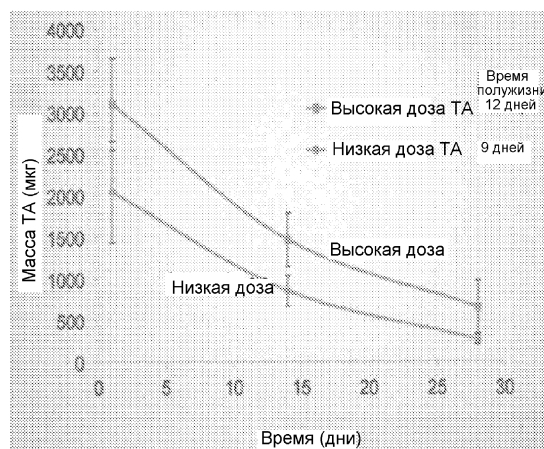
Фиг. 20С

Уровни ТА в глазной ткани у кроликов после инъекции ТА в СХП



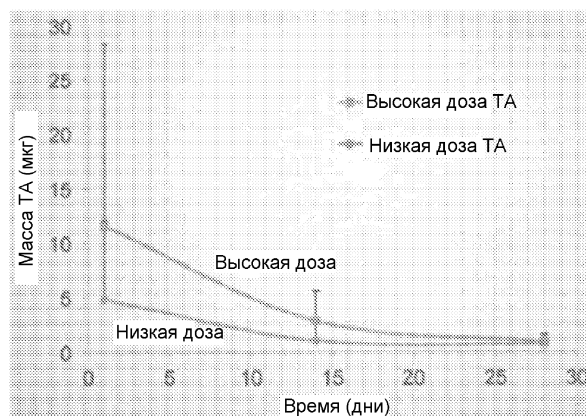
Фиг. 20D

Триамцинолон (ТА) в склере/хориоидальной оболочке



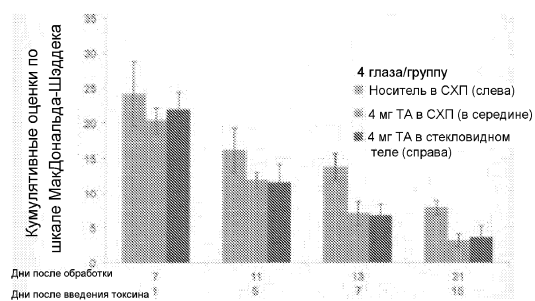
Фиг. 20Е

## Триамцинолон (ТА) в сетчатке

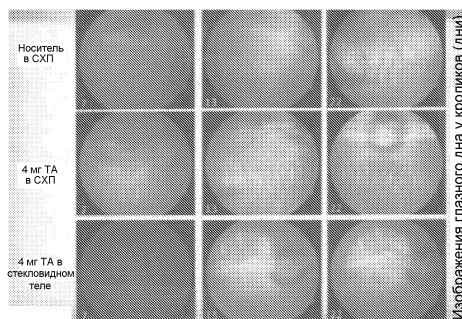


Фиг. 20F

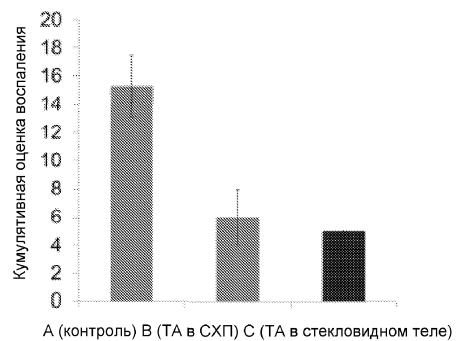
## Кролики с моделью увеита: подробное описание



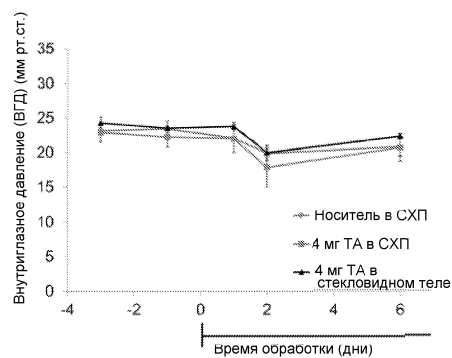
Фиг. 21А



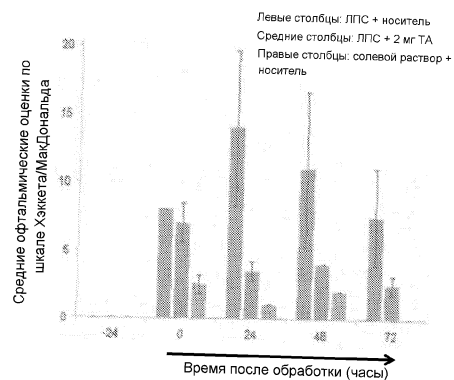
Фиг. 21В



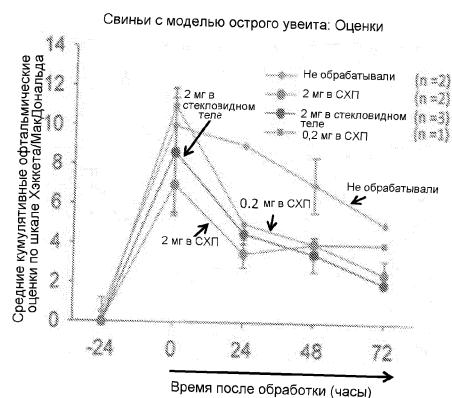
Фиг. 21С



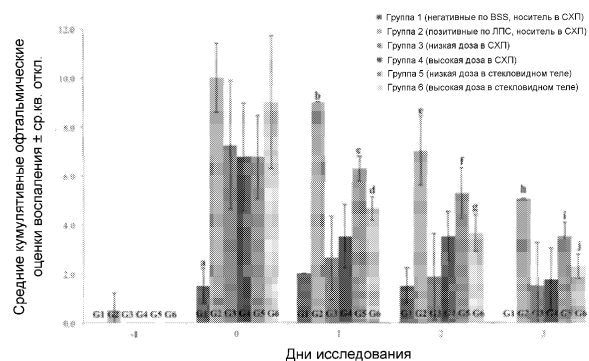
Фиг. 21D



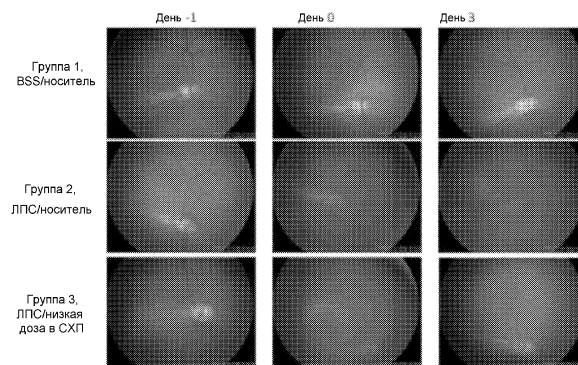
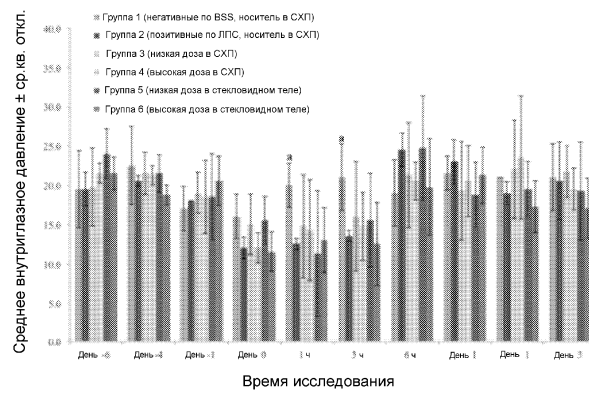
Фиг. 22A



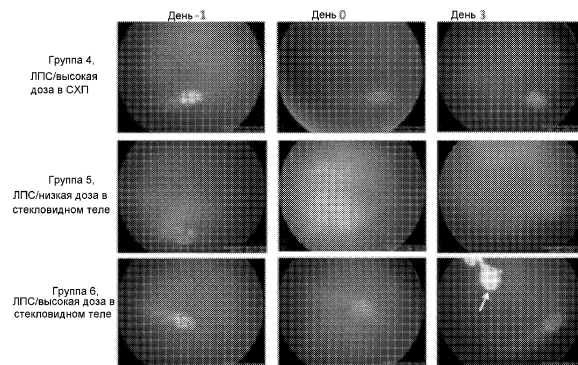
Фиг. 22B



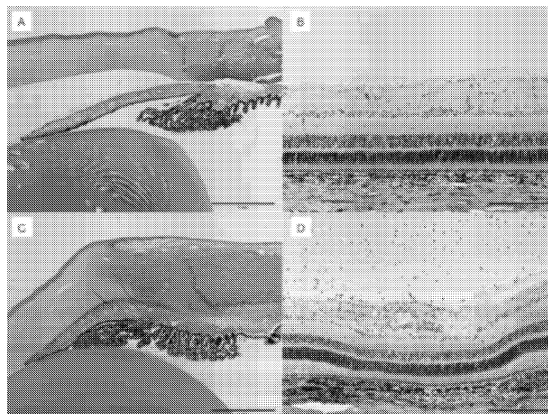
Фиг. 23

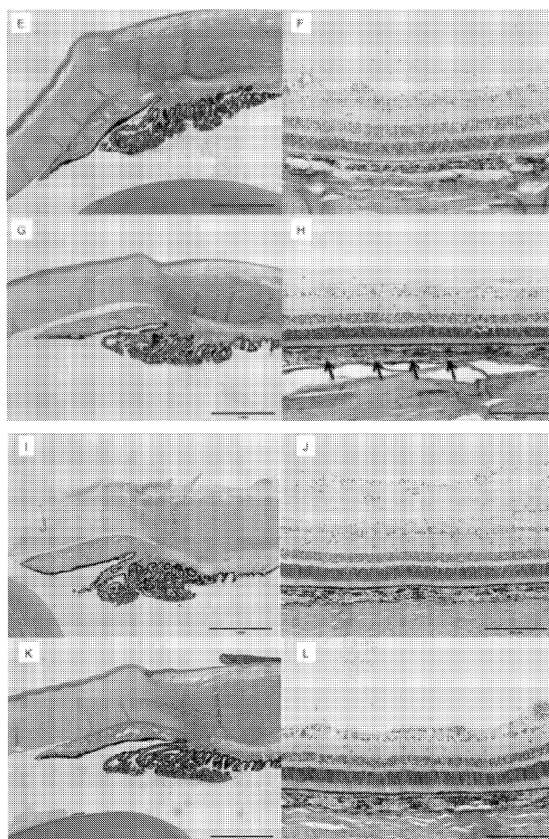


Фиг. 25А

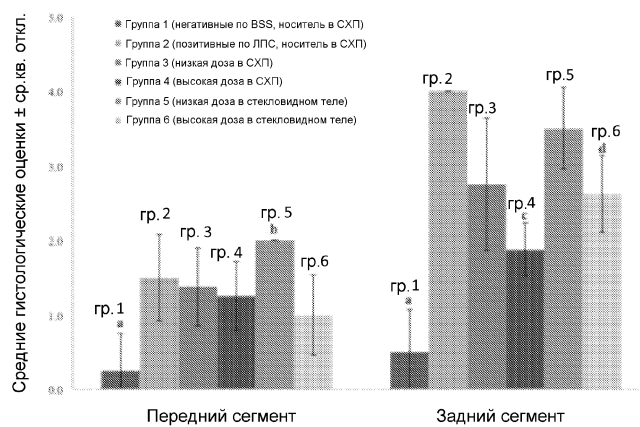


Фиг. 25В

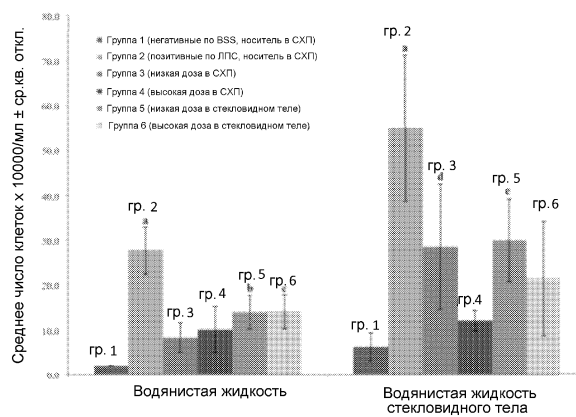




Фиг. 26

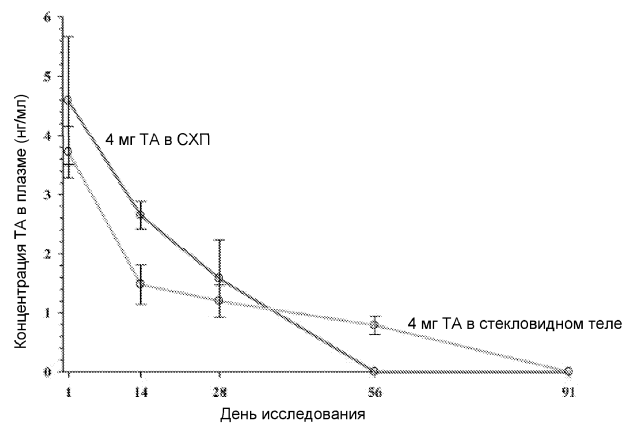


Фиг. 27

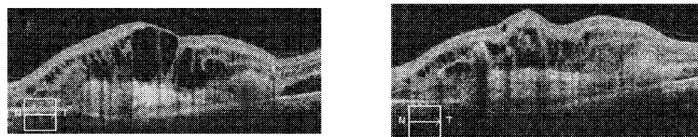


Фиг. 28

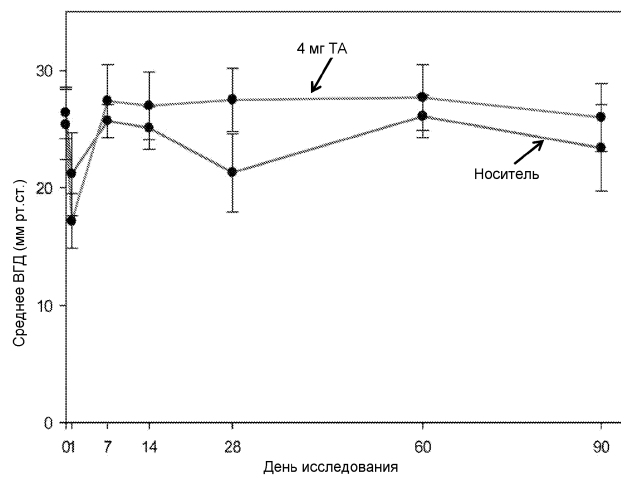




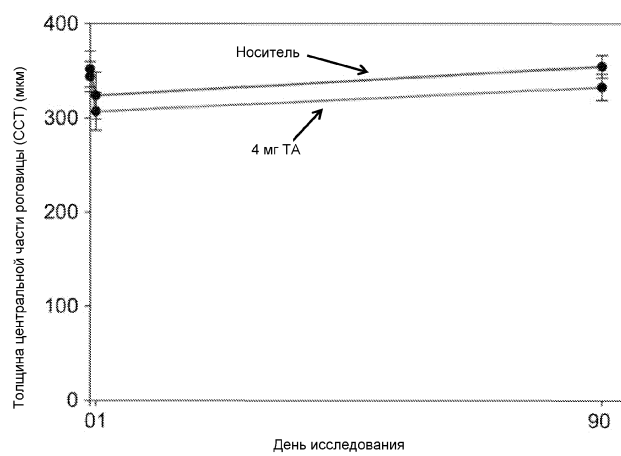
Фиг. 29



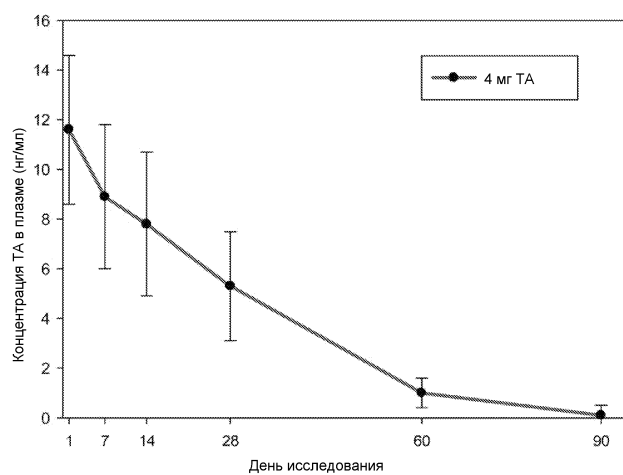
Фиг. 30



Фиг. 31



Фиг. 32



Фиг. 33

