



(51) МПК

A61K 9/00 (2006.01)*A61K 31/726* (2006.01)*A61K 47/36* (2006.01)*A61P 27/06* (2006.01)

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

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2006142861/15, 04.05.2005**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.05.2005(30) Конвенционный приоритет:
05.05.2004 SE 0401182-1(43) Дата публикации заявки: **20.06.2008**(45) Опубликовано: **10.09.2010 Бюл. № 25**

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **FR 2819722 A, 26.07.2002. US 5360425 A,**
01.11.1994. US 5360399 A, 01.11.1994. US
5827937 A, 27.10.1998. RU 2207845 C2,
10.07.2003. WO 92/00745 A1, 23.01.1992. US
5360399 A, 01.11.1994. US 4716154 A,
29.12.1987. US 2003/0211166 A1, 13.11.2003.
RAITTA C. at al. Effect of intracamerally or
subconjunctivally injected cross-linked
hualuronic acid on the (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **05.12.2006**(86) Заявка РСТ:
SE 2005/000663 (04.05.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/105037 (10.11.2005)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ОГЕРУП Бенгт (FR)

(73) Патентообладатель(и):

КУ-МЕД АБ (SE)**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ВЯЗКОУПРУГОЙ КОМПОЗИЦИИ ПО НОВОМУ НАЗНАЧЕНИЮ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
медицины, в частности к офтальмологии.
Изобретение раскрывает применение
поперечно сшитой гиалуроновой кислоты или
ее производного в качестве вязкоупругой
среды и способ лечения повышенного
внутриглазного давления в глазу человека или

животного, включающий стадии: (i) создания
по меньшей мере одной проникающей в склеру
глаза фистулы и (ii) введения указанной
вязкоупругой среды в по меньшей мере одну
фистулу так, чтобы фистула была заполнена
указанной вязкоупругой средой. Изобретение
обеспечивает быстро выполнимый способ
проникающей склеростомии, без осложнений, с

обеспечением стойкого снижения и 13 з.п. ф-лы, 3 ил.
повышенного внутриглазного давления. 2 н.

(56) (продолжение):

intraocular pressure and on the anterior segment of the rabbit eye. Acta Ophthalmol(Copenh), 1988 Oct; 66(5): 544-51.

R U 2 3 9 8 5 6 6 C 2

R U 2 3 9 8 5 6 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)**A61K 31/726** (2006.01)**A61K 47/36** (2006.01)**A61P 27/06** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006142861/15, 04.05.2005**(24) Effective date for property rights:
04.05.2005(30) Priority:
05.05.2004 SE 0401182-1(43) Application published: **20.06.2008**(45) Date of publication: **10.09.2010 Bull. 25**(85) Commencement of national phase: **05.12.2006**(86) PCT application:
SE 2005/000663 (04.05.2005)(87) PCT publication:
WO 2005/105037 (10.11.2005)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):
OGERUP Bengt (FR)(73) Proprietor(s):
KU-MED AB (SE)**(54) NEW USE OF VISCOELASTIC COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to ophthalmology. The invention discovers the use of cross-linked hyaluronic acid or its derivative as a viscoelastic medium and a method of treating ocular hypertension in human or animal involving the stages of formation of at least one

sclera-penetrating fistula and (ii) introduction of said viscoelastic medium into at least one fistula so that the fistula is filled with said viscoelastic medium.

EFFECT: invention provides a prompt method of unremarkable penetrating sclerectomy with ensured persistent relief of ocular hypertension.

15 cl, 4 dwg, 5 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к области медицины. Более конкретно, изобретение относится к области офтальмологии. Изобретение предлагает новый способ лечения повышенного внутриглазного давления (ИОР) в глазу человека или животного и лекарственное средство, такое как медицинское устройство, которое является пригодным для данного способа.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Глаукому вызывает ряд различных заболеваний глаза, которые, в большинстве случаев, приводят к повышению внутриглазного давления. Указанное повышенное давление вызывается скоплением жидкости в глазу и с течением времени будет вызывать повреждение зрительного нерва.

Глаукому можно лечить лекарственными средствами на ежедневной основе, с целью уменьшить продукцию водянистой влаги или увеличить отток водянистой влаги. Альтернативно, глаукому можно лечить хирургическим путем, с целью обеспечить дренаж водянистой влаги и, таким образом, понизить ИОР.

Лазерное хирургическое вмешательство (лазерная трабекулопластика) в настоящее время является основной хирургической методикой. Данная неинвазивная процедура занимает от 10 до 20 минут, является безболезненной и может осуществляться как в условиях стационара, так и амбулаторно. Интенсивное тепло лазера вызывает сморщивание некоторых областей дренажной системы глаза, что приводит к натяжению прилегающих участков, расширяя отверстие оттока и позволяя жидкости дренироваться с большей легкостью. Осложнения являются немногочисленными, поэтому указанная процедура становится все более и более популярной.

Основной инвазивной хирургической методикой является глаукоматозная фильтрационная процедура, называемая трабекулэктомией. При проведении указанной процедуры хирург создает отверстие путем удаления маленького участка трабекулярной сети дренажной системы глаза. Путем проникновения через склеру достигается передняя камера, и водянистая влага может высвобождаться в субконъюнктивальное пространство. Данную процедуру обычно проводят под местной анестезией. У некоторых пациентов эффективность хирургического вмешательства по снижению давления составляет приблизительно 80-90%. Несмотря на то что трабекулэктомия представляет собой относительно безопасную хирургическую процедуру, приблизительно у 30-50% пациентов в течение пяти лет после оперативного вмешательства развивается катаракта. Приблизительно 10-15% пациентов требуется дополнительное оперативное вмешательство.

Более новые хирургические методики, такие как вискоканалостомия и глубокая склерэктомия, избегают проникновения в трабекулярную сеть (D.H.Johnson and M. Johnson, Glaucoma surgery and aqueous outflow: how does non-penetrating glaucoma surgery work?, Arch. Ophthalmol. (2002) 120 (1): 67-70). При вискоканалостомии композиции гиалуроновой кислоты, обладающие высокой вязкостью, используют для предотвращения заживления и послеоперационного рубцевания канала, который сформирован внутри ткани. Данная процедура уменьшает осложнения, наблюдаемые после трабекулэктомии. Вискоканалостомия включает в себя создание большого лоскута склеры (после конъюнктивального отверстия) приблизительно на одну треть толщины склеры: осуществление второго иссечения склеры внутри первого лоскута вплоть до тонкого слоя склеры, покрывающего хориоид; иссечение данного лоскута в крыше шлеммова канала (удаление крыши) и в роговице создает «десцеметово окно»; расширение шлеммова канала гиалуроновой кислотой; и зашивание первого лоскута

склеры. Множество этапов делают данную процедуру трудной и длительной.

Меньшей части пациентов вставляют различные типы дренажных имплантатов, изготовленных, среди прочего, из металла, пластика, силикона или коллагена. Указанные имплантаты позволяют избежать воспаления и образования рубца, которые препятствуют успешному дренажу водянистой влаги.

Необязательно, заживление созданного канала и образование рубца можно предотвратить добавлением химических агентов, таких как митомицин C и 5-фторурацил (5-FU).

Опубликованная патентная заявка США 2002/0072673 A1 и патенты США №№5360399 и 6375642 B1 относятся к вискоканалостомии.

Патент США №6558342 B1 описывает интраокулярную трубку, которая после имплантации может использоваться для инъекции жидкости или вязкоупругого материала в переднюю камеру или под конъюнктиву.

Патент США №6142969 описывает имплантацию шунтирующего жидкость устройства в переднюю камеру. Во время данной процедуры создают канал, который, необязательно, временно заполняли вязкоупругим веществом, чтобы предотвратить обратный ток жидкости до имплантации устройства.

Патент США №5360425 описывает введение иглы в субконъюнктивальное пространство и инфузию жидкости, такой как гиалуронат натрия. После этого создают фистулу путем абляции склеры с использованием лазерных импульсов из оптического волокна.

Патент США №4955883 описывает, что фистулу можно сохранить в склере на постоянной основе с использованием комбинации гониопунктуры и каутеризации. Во время данной процедуры переднюю камеру можно заполнять вязкоупругим материалом.

Патент США №4716154 описывает, что гель поперечно сшитой гиалуроновой кислоты можно использовать в качестве заменителя стекловидной влаги. Патент США №5092837 описывает, что вязкоупругое вещество можно закапывать в переднюю камеру, чтобы предотвратить спадение во время вставления постоянного имплантата. Патент США №5811453 описывает, что инъекция вязкоупругих материалов в переднюю камеру улучшает воспалительные состояния, вызываемые оперативным вмешательством глаукоматозной фильтрации.

ЕР 1129683 A1 описывает предназначенные для инъекций композиции геля гиалуроновой кислоты, которые являются пригодными в качестве искусственных стекловидных тел. Патент США №5827937 описывает вязкоупругий гель, включающий поперечно сшитую гиалуроновую кислоту, который является пригодным для оперативных вмешательств на глазах. WO 98/26777 описывает композицию, которую инъецируют в переднюю камеру во время оперативных вмешательств на глазах.

Патент США №6383219 описывает имплантат, изготовленный из поперечно сшитой гиалуроновой кислоты, который является пригодным для глубокой склерэктомии с целью дренирования водянистой влаги во время хирургического лечения глаукомы.

Публикация патентной заявки США №2003/0211166 A1 описывает композиции микросфер, образованных из поперечно сшитой гиалуроновой кислоты. Композиции, как утверждается, разработаны для инъецирования в шлеммов канал.

Патенты США №6495608 и WO 92/00745 описывают инъекцию вязкоупругой композиции в переднюю или заднюю камеру; указанную композицию удаляют к

концу оперативного вмешательства.

C.Raitta et al., Acta Ophthalmologica 66:544-551 (1988) описывают субконъюнктивальную инъекцию поперечно сшитой гиалуроновой кислоты кроликам без изменения IOP.

WO 2004/026347 описывает хирургическое формирование канала между передней камерой и глазными венами в склере.

Известные инвазивные способы лечения имеют некоторые недостатки, а именно - сложность и длительность их выполнения. Кроме того, эффективность инвазивного лечения глаукомы не является высокой, поскольку сформированные каналы имеют тенденцию к зарастанию и рубцеванию.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является создание нового способа лечения повышенного внутриглазного давления у человека или животного, которые в этом нуждаются.

Также целью настоящего изобретения является создание быстро выполнимого и рентабельного способа лечения повышенного внутриглазного давления у человека или животного, которые в этом нуждаются.

Одной целью настоящего изобретения является создание улучшенного способа проникающей склеростомии, который не имеет недостатков и/или осложнений, свойственных известным способам.

Также целью настоящего изобретения является создание улучшенного способа проникающей склеростомии, который обеспечивает стойкое снижение повышенного внутриглазного давления.

Другой целью настоящего изобретения является создание способа лечения повышенного внутриглазного давления у человека или животного, которые в этом нуждаются, путем введения подходящей среды.

Еще одной целью настоящего изобретения является применение среды для изготовления лекарственного средства, такого как медицинское устройство, для лечения повышенного внутриглазного давления.

Для указанных и других целей, которые будут понятны из следующего описания, настоящее изобретение относится, согласно одной особенности, к способу лечения повышенного внутриглазного давления у человека или животного, которые в этом нуждаются, включающему стадии:

(i) инъектирование вязкоупругой среды по меньшей мере в одну проникающую в склеру фистулу в указанном глазу таким образом, чтобы указанная фистула заполнялась указанной средой.

Согласно другой особенности изобретение относится к способу лечения повышенного внутриглазного давления у человека или животного, которые в этом нуждаются, включающему стадии:

(i) формирование по меньшей мере одной проникающей в склеру фистулы в указанном глазу; и

(ii) инъектирование вязкоупругой среды в указанную по меньшей мере одну фистулу в указанном глазу таким образом, чтобы указанная фистула заполнялась указанной средой.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего способа за указанным формированием по меньшей мере одной фистулы со стадии (i) немедленно следует указанное инъектирование указанной среды со стадии (ii).

В предпочтительных способах по настоящему изобретению фистулу формируют

проникновением в склеру после хирургического смещения конъюнктивы. В других предпочтительных способах по настоящему изобретению фистулу формируют проникновением в склеру и в конъюнктиву. При всех способах полученную склеральную фистулу заполняют вязкоупругой средой по настоящему изобретению.

Таким образом, изобретение основано на открытии того факта, что лечение повышенного внутриглазного давления можно преимущественно осуществлять путем введения вязкоупругой среды в одну или более проникающих фистул, т.е. фистул, проникающих через все слои. Фистулы по настоящему изобретению проходят через склеру, т.е. дистально по отношению к склерокорнеальной кайме, и, необязательно, через конъюнктиву, а вязкоупругую среду инъецируют в фистулы. Данная быстрая процедура оставляет вязкоупругую среду в проникающих в склеру фистулах, что препятствует заживлению фистул и сопутствующему рубцеванию.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна фистула проходит между позицией, дистальной по отношению к склерокорнеальной кайме, и передней камерой указанного глаза. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна фистула проходит между позицией, дистальной по отношению к склерокорнеальной кайме, и задней камерой указанного глаза. Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения указанная по меньшей мере одна фистула проходит между позицией, дистальной по отношению к склерокорнеальной кайме, и стекловидным телом указанного глаза.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения указанные способы по настоящему изобретению предназначены для лечения глаукомы глаза человека или животного.

Согласно еще одной особенности настоящее изобретение относится к новому применению вязкоупругой среды для изготовления лекарственного средства, такого как медицинское устройство, для лечения повышенного внутриглазного давления у человека или животного, путем введения указанного лекарственного средства по меньшей мере в одну проникающую в склеру фистулу в указанном глазу таким образом, чтобы указанная фистула заполнялась указанным лекарственным средством.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения указанную вязкоупругую среду выбирают из группы, состоящей из сред, включающих стабилизированные полисахариды и их производные. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения указанную вязкоупругую среду выбирают из сред, включающих стабилизированные гликозаминогликаны и их производные. В других конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения указанную вязкоупругую среду выбирают из группы, состоящей из сред, включающих стабилизированную гиалуроновую кислоту, стабилизированный хондроитинсульфат, стабилизированный гепарин и их производные. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения указанную вязкоупругую среду выбирают из группы, состоящей из сред, включающих поперечно сшитую гиалуроновую кислоту и ее производные.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения указанная вязкоупругая среда присутствует в виде гелевых частиц.

Предпочтительно, указанное лекарственное средство предназначается для лечения глаукомы глаза человека или животного.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг.1 изображает поперечное сечение глазного яблока и формирование фистул по

настоящему изобретению.

Фиг.2 представляет собой фотографию, изображающую формирование фистулы по настоящему изобретению.

Фиг.3А представляет собой фотографию гистологического среза ткани, включающего фистулу по настоящему изобретению, окрашенного меченым биотином белком, связывающим гиалуроновую кислоту (НАВР), с использованием авидин-биотин-пероксидазы и DAB.

Фиг.3В представляет собой фотографию гистологического среза ткани, включающего фистулу по настоящему изобретению, окрашенного гематоксилином и эозином.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу лечения повышенного внутриглазного давления, которое обычно связано с глаукомой. В сущности, способ включает введение вязкоупругой среды в проникающую в склеру фистулу. Согласно другой особенности изобретение основано на инновационной комбинации проникающей склеростомии и введения вязкоупругой среды в сформированную фистулу.

В своей наиболее общей форме изобретение относится к способу лечения повышенного внутриглазного давления у человека или животного, которые в этом нуждаются, включающему стадии:

(i) инъектирование вязкоупругой среды по меньшей мере в одну проникающую в склеру фистулу в указанном глазу таким образом, чтобы указанная фистула заполнялась указанной средой.

Согласно другой особенности изобретение относится к способу лечения повышенного внутриглазного давления у человека или животного, которые в этом нуждаются, включающему стадии:

(i) формирование по меньшей мере одной проникающей в склеру фистулы в указанном глазу; и

(ii) инъектирование вязкоупругой среды в указанную по меньшей мере одну фистулу в указанном глазу таким образом, чтобы указанная фистула заполнялась указанной средой.

В предпочтительных способах по настоящему изобретению фистулу формируют проникновением как в конъюнктиву, так и в склеру. В других предпочтительных способах по настоящему изобретению фистулу формируют проникновением в склеру. В последних способах в месте проникновения конъюнктивы не покрывает склеру. На практике это означает, что конъюнктиву временно смещают с использованием подходящей хирургической процедуры. После формирования склеральной фистулы, заполняемой вязкоупругой средой по настоящему изобретению, конъюнктиву хирургически восстанавливают или оставляют для спонтанного заживления.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» включает в себя любой вид профилактического, облегчающего или излечивающего лечения.

Используемый в настоящем документе термин «внутриглазное давление» или «IOP» относится к давлению внутри глаза. Внутриглазное давление офтальмологи обычно измеряют с использованием допущения, что указанное давление требуется для уплощения данной области роговицы. Нормальные величины внутриглазного давления находятся в пределах приблизительно от 10 до 21 мм рт.ст. Соответственно термин «повышенное внутриглазное давление» относится к величинам внутриглазного давления, превышающим нормальные пределы 10-21 мм рт.ст.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ предназначен для лечения глаукомы или повышенного внутриглазного давления, связанного с глаукомой. Изобретение является пригодным для лечения всех типов глаукомы, при которых лечением выбора является инвазивное лечение, включая открытоугольную глаукому, закрытоугольную глаукому, вторичную глаукому и т.п.

Под термином «формирование» подразумевается любой тип инвазивного вмешательства, результатом которого является создание фистулы, включая использование традиционных инструментов. Инструменты, которые являются пригодными для целей настоящего изобретения, включают иглы, канюли, ножи, скальпели и т.п. Фистулу формируют от внешней части глаза, т.е. от внешней части конъюнктивы или склеры, до внутренней части глаза, т.е. до передней или задней камер или стекловидного тела.

Под термином «проникающая в склеру фистула», используемым в настоящем документе, подразумевается не натуральный, созданный, проход, т.е. канал или тракт, сформированный непосредственно в склеральной ткани. Таким образом, фистула не включает никаких искусственных трубок или подобных устройств. При использовании тканевого канала, а не искусственной трубки, можно уменьшить или избежать раздражения и загрязнения канала. Фистула проходит через склеру во внутреннюю часть глаза. Таким образом, наружное отверстие проникающей в склеру фистулы согласно настоящему изобретению размещают субконъюнктивально, дистально по отношению к склерокорнеальной кайме и проксимально по отношению к хориоиду и сетчатке, обычно на расстоянии 4-7 мм от каймы. Внутреннее отверстие фистулы размещают в передней или задней камере глаза. Альтернативно, внутреннее отверстие размещают в стекловидном теле глаза.

Альтернативно, конъюнктиву можно сместить хирургическим путем, сформировать проникающую в склеру фистулу и заполнить ее средой по настоящему изобретению, а конъюнктиву восстановить на ее первоначальном месте. Это создает субконъюнктивальный дренаж из внутренней части глаза, например передней камеры, сохраняет среду по настоящему изобретению в фистуле и поддерживает адекватное IOP.

Термины «проксимальный» и «передний» имеют свое обычное значение в области офтальмологии, т.е. относятся к объектам, находящимся ближе к передней части глаза (т.е. к роговице). Напротив, термины «дистальный» и «задний» относятся к объектам, находящимся ближе к задней части глаза (т.е. к области, окружающей зрительный нерв).

Согласно настоящему изобретению офтальмолог может сформировать одну или более проникающих в склеру фистул. Если формируют более одной фистулы, фистулы можно формировать во время одной процедуры или во время разных процедур. Кроме того, фистулы могут заканчиваться в одной и той же камере или в различных камерах. Необязательно, фистула (фистулы) может заканчиваться в стекловидном теле.

Решение о количестве и расположении фистул принимает офтальмолог, в зависимости от нескольких соображений, включая ширину фистулы и желательный эффект снижения внутриглазного давления.

В нескольких способах по настоящему изобретению сформированная фистула не проникает в какие бы то ни было видимые глазные вены в склере. С целью уменьшения раздражения и/или боли выгодно избегать, насколько это возможно, прямого контакта с кровью во время процедуры. Необходимо также избегать проникновения в ресничное тело.

В некоторых вариантах осуществления способа избегают проникновения в трабекулярную сеть. В некоторых других вариантах осуществления в трабекулярную сеть можно проникать. Следует отметить, что указанное проникновение включает в себя формирование склеральной фистулы, проникающей через все слои, с

ограниченной, обычно размером канюли, например номерами 32-18, шириной. Без введения вязкоупругой среды по настоящему изобретению фистула быстро заживает, в то время как введение вязкоупругой среды в фистулу предотвращает заживление и делает фистулу постоянной.

Напротив, трабекулэктомия включает в себя иссечение сегмента склеры и его необратимое удаление, и формируется искусственное озеро между склерой и конъюнктивой. Склеральное пространство, которое формируется при трабекулэктомии, слишком велико для спонтанного заживления.

В первом варианте осуществления настоящего изобретения фистулу по настоящему изобретению формируют с использованием подходящего инструмента, такого как игла, через конъюнктиву и склеру в переднюю камеру. Во втором варианте осуществления настоящего изобретения фистулу по настоящему изобретению формируют с использованием подходящего инструмента, такого как игла, через конъюнктиву и склеру в заднюю камеру. В третьем варианте осуществления настоящего изобретения первую фистулу по настоящему изобретению формируют с использованием подходящего инструмента, такого как игла, через конъюнктиву и склеру в переднюю камеру, а вторую фистулу по настоящему изобретению формируют с использованием подходящего инструмента, такого как игла, через конъюнктиву и склеру в заднюю камеру.

В альтернативных вариантах осуществления настоящего изобретения конъюнктиву хирургически смещают (временно) и формируют фистулу, проходящую через склеру, по настоящему изобретению с использованием подходящего инструмента. После введения среды по настоящему изобретению в фистулу конъюнктиву восстанавливают на прежнем месте.

Под термином «вязкоупругая среда», используемым в настоящем документе, подразумевают среду, которая демонстрирует сочетание вязких и упругих свойств. Специалистам хорошо известно, что вязкоупругие свойства можно определить с помощью реометра. В режиме генерации модуль упругости (G') и модуль вязкости (G'') можно определять на частоте 1 Гц. Для вязкоупругой среды по настоящему изобретению удовлетворяются следующие отношения:

$$0.05 \leq \frac{G'}{(G' + G'')} \leq 0.95, \text{ , предпочтительно, } 0.1 \leq \frac{G'}{(G' + G'')} \leq 0.9 .$$

Конкретно, вязкоупругую среду по настоящему изобретению можно инъецировать через иглу номеров 32-18, с приложением давления 1-50 Н. В частности, среду или лекарственное средство, такое как медицинское устройство, включающее среду, можно инъецировать в проникающую в склеру фистулу по настоящему изобретению таким образом, чтобы указанная фистула заполнялась указанной средой или лекарственным средством.

Вязкоупругие среды по настоящему изобретению включают гели, растворы, суспензии, взвеси и смеси. Среда включает физиологический солевой раствор и, необязательно, другие активные вещества, такие как цитотоксические вещества, противовоспалительные вещества и т.п. Подходящие вязкоупругие среды также включают среды, содержащие стабилизированный декстран и его производные, такие как декстраномер. Среды, содержащие декстраномер, могут иметь форму частиц.

Вязкоупругие среды по настоящему изобретению включают, без ограничения, среды, содержащие стабилизированные полисахариды и их производные. В указанных средах полисахарид или по меньшей мере один из полисахаридов обеспечивает вязкоупругие свойства среды. Подходящие вязкоупругие среды содержат стабилизированные производные крахмала. Подходящие вязкоупругие среды также могут содержать стабилизированные гликозаминогликаны и их производные, такие как стабилизированные гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат и гепарин, и их производные. Вязкоупругая среда может также представлять собой комбинацию двух или более подходящих вязкоупругих сред.

Под термином «стабилизированный», используемом в настоящем документе, подразумевается любая форма химической стабилизации, которая, при физиологических условиях, делает полисахарид более устойчивым к деградации по сравнению с родительским соединением. Стабилизированные полисахариды и их производные включают, например, поперечно сшитые и частично поперечно сшитые полисахариды и их производные.

Под термином «производное», используемом в настоящем документе, подразумевается любая подходящая форма производного полисахарида, включая поперечно сшитые и замещенные полисахариды, такие как сульфатированные полисахариды.

Вязкоупругие среды по настоящему изобретению являются биологически совместимыми, стерильными и легко инъецируемыми через стандартные иглы, используемые в медицине, такие как иглы номеров 32-18. Необязательно, полисахарид вязкоупругой среды имеет неживотное происхождение. Преимущественно, полисахариды вязкоупругих сред по настоящему изобретению при физиологических условиях являются стабильными, но не постоянными. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения по меньшей мере 50%, предпочтительно, по меньшей мере 70%, более предпочтительно, по меньшей мере 90% полисахаридов, обеспечивающих вязкоупругие свойства среды, сохраняется по меньшей мере в течение двух недель *in vivo*, более предпочтительно, от двух недель до двух лет. Полисахарид (полисахариды), обеспечивающий вязкоупругие свойства среды по настоящему изобретению, предпочтительно, деградирует *in vivo* спустя пять лет или более. Термин «деградирует» подразумевает, что менее 20%, предпочтительно, менее 10%, полисахарида остается в организме. Таким образом, вязкоупругая среда не останется в ткани навсегда. В конечном итоге, она деградирует после образования постоянной склеральной фистулы.

Полисахарид вязкоупругой среды по настоящему изобретению предпочтительно является более устойчивым к деградации *in vivo*, чем натуральная гиалуроновая кислота. Длительное присутствие стабильного полисахарида, обеспечивающего вязкоупругие свойства, препятствует заживлению сформированных каналов и, таким образом, улучшает результаты лечения.

Предпочтительная вязкоупругая среда по настоящему изобретению содержит поперечно сшитую гиалуроновую кислоту и ее производные. Один тип подходящей поперечно сшитой гиалуроновой кислоты можно получить сшиванием гиалуроновой кислоты, необязательно, не животного происхождения, с использованием способа, описанного в патенте США №5827937.

Вкратце указанный способ включает в себя изготовление водного раствора или суспензии водорастворимого, способного образовывать поперечные межмолекулярные связи полисахарида; инициацию поперечного сшивания

полисахарида в присутствии многофункционального сшивающего агента; создание пространственных помех для окончания реакции сшивания до начала гелеобразования, в результате чего получается активированный полисахарид; и повторное создание условий, не препятствующих пространственно, для
5 активированного полисахарида, таким образом, чтобы продолжалась его сшивка, вплоть до образования вязкоупругого геля.

Сшивающий агент, который следует использовать в данном конкретном способе, представляет собой любой ранее известный сшивающий агент, пригодный для
10 использования с полисахаридами; следует при этом принимать во внимание необходимость удовлетворения необходимых условий биологической совместимости. Предпочтительно, однако, сшивающий агент выбирают из группы, состоящей из альдегидов, эпоксидов, полиазиридиловых соединений, глицидиловых эфиров и дивинилсульфонов. Среди названных агентов глицидиловые эфиры являются
15 особенно предпочтительной группой, в которой предпочтительным примером может являться 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир.

В данном предпочтительном способе первоначальную реакцию сшивания в присутствии многофункционального сшивающего агента можно проводить при
20 различных значениях pH, которые, прежде всего, зависят от того, какой реакции желательно способствовать, эфирной или сложноэфирной.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения вязкоупругая среда присутствует в виде гелевых частиц или гелеподобных частиц
25 любой формы. Основной объем или более 50% (об./об.) частиц имеет размеры по меньшей мере 10 мкм, предпочтительно, в пределах 10 мкм-5 мм, в таких как пределы 10 мкм-0,9 мм, более предпочтительно, в пределах 0,15-0,95 мм, в присутствии физиологического солевого раствора. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения более 70% (об./об.), предпочтительно, более 90% (об./об.),
30 частиц в физиологических условиях находятся в указанных пределах размеров.

Отсюда следует, что в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сформированная фистула заполнена большим количеством маленьких гелевых частиц. В некоторых других вариантах осуществления настоящего изобретения сформированная фистула заполнена только небольшим количеством
35 маленьких гелевых частиц. Существует также вероятность, что вся фистула заполнена одной большой частицей любой подходящей формы.

Само собой разумеется, что размер гелевых частиц по настоящему изобретению зависит, например, от ионной силы и pH растворителя, раствора или носителя,
40 который включен в гелевые частицы и/или окружает гелевые частицы. В данном описании данные размеры частиц предполагают физиологические условия, особенно условия изотоничности. Следует отметить, что в то время как является предпочтительным, чтобы гелевые частицы содержали физиологический солевой раствор и были диспергированы в физиологическом солевом растворе, ожидается, что
45 гелевым частицам по настоящему изобретению можно будет временно придавать разные размеры путем воздействия на гелевые частицы раствором другой тоничности. Частицы, входящие в объем настоящего изобретения, имеют размеры в указанных пределах при физиологических условиях, например, когда их вводят в склеру или
50 когда их подвергают воздействию физиологического, или изотонического, солевого раствора, т.е. раствора, имеющего такую же тоничность, как у окружающих биологических жидкостей, например раствора, изотоничного по отношению к сыворотке крови.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения практически вся жидкость может быть инкорпорирована в гелевые частицы, что означает, что вязкоупругая среда будет состоять из гелевых частиц, практически не содержащих свободной жидкости.

Упомянутый в настоящем документе физиологический, или изотонический, раствор представляет собой раствор, имеющий осмолярность в пределах 200-400 мОсм/л, предпочтительно, 250-350 мОсм/л, более предпочтительно, приблизительно 300 мОсм/л. Для практических целей указанной осмолярности легко добиться изготовлением 0,9%-ного (0,154 M) раствора NaCl.

В случае, когда вязкоупругая среда присутствует в виде частиц поперечно сшитой гиалуроновой кислоты, основной объем, или более 50% (об./об.), предпочтительно, более 70% (об./об.), более предпочтительно, более 90% (об./об.), частиц имеет размеры менее 5 мм, предпочтительно, менее 0,9 мм, предпочтительно, в пределах 10 мкм-0,9 мм, в таких, как пределы 0,15-0,95 мм.

Подходящий способ получения частиц желаемого размера включает в себя изготовление геля из поперечно сшитой гиалуроновой кислоты желаемой концентрации и физическое разрушение геля, такое как измельчение, разминание или прохождение геля через фильтр с подходящим размером отверстий. Полученные гелевые частицы диспергируют в физиологическом солевом растворе, в результате чего получают дисперсию или взвесь частиц желаемого размера.

Размер частиц можно определить любым подходящим способом, таким как лазерная дифракция, микроскопия, фильтрация и т.п., по наибольшему расстоянию между двумя концами частицы. Конкретная форма гелевых частиц не имеет значения. В случае сферических частиц диаметр равен размеру для данной цели. Пределы размеров можно регулировать с использованием механического разрушения, такого как измельчение, разминание, фильтрование и т.п., геля соответствующей концентрации желаемой вязкоупругой среды.

Другой особенностью изобретения является твердость геля. Твердость геля можно легко регулировать, например подбором концентрации и типа сшивающего агента, если он присутствует. Таким образом, более твердые гели можно получать с использованием более высокой степени сшивания геля. Другие факторы, влияющие на твердость геля, представляют собой, например, pH и температуру. Более твердые гели и изготовленные из них частицы обычно являются менее вязкоупругими и имеют более длительный полупериод существования *in vivo*, чем более мягкие гели. Для применения по настоящему изобретению важно, чтобы гель сохранял достаточно вязкоупругих свойств, чтобы его можно еще было вводить путем инъекции.

В случае, когда средой для инъекции является среда гиалуроновой кислоты, концентрация гиалуроновой кислоты составляет 5 мг/мл или более. Предпочтительно, чтобы концентрация гиалуроновой кислоты находилась в пределах 5-100 мг/мл, более предпочтительно, 10-50 мг/мл, например приблизительно 20 мг/мл.

Согласно настоящему изобретению вязкоупругую среду инъецируют в ранее сформированную фистулу (фистулы). Вязкоупругую среду можно инъецировать немедленно после формирования фистулы или несколько позднее. Необязательно, вязкоупругую среду в фистуле можно заменить, вновь заполнить или пополнить последующей инъекцией той же или другой вязкоупругой среды.

Фистулу заполняют средой по настоящему изобретению. Под термином «заполнять» подразумевают, что средой заполняют по меньшей мере склеральную часть фистулы. Необязательно, средой заполняют как склеральную часть, так и

конъюнктивальную часть, если она имеется, фистулы.

Инъецируемый объем определяют по количеству и размеру фистул. В обычную фистулу, сформированную иглой номер 27, обычно инъецируют объем в пределах 1-10 мкл. Для игл других диаметров объем адаптируют к размеру фистулы, например в пределах 0,1-50 мкл, обычно, 0,1-10 мкл. Без ограничения, фистула по настоящему изобретению обычно имеет диаметр в пределах 0,1-2,0 мм, в таких как 0,2-1,0 мм, и длину в пределах 2-15 мм, в таких как 3-10 мм.

Инъецированную вязкоупругую среду офтальмолог не удаляет из фистулы, а оставляет среду в фистуле, где она препятствует заживлению и/или рубцеванию и делает возможным стойкое снижение внутриглазного давления. Таким образом, предпочтительный способ по настоящему изобретению включает в себя дополнительную стадию оставления указанной среды в сформированной фистуле.

Что касается чертежей, фиг.1a показывает глаз в разрезе (1), в котором передняя и задняя камеры (2, 3) глаза (1) отделены друг от друга радужной оболочкой (4) и зрачком (5). На чертеже также видна роговица (6), склера (7), сетчатка (8) и зрительный нерв (9). Фиг.1b-d показывают различные варианты проникающей в склеру фистулы, которая сформирована с использованием определенных способов по настоящему изобретению. Фистулу формируют иглой (10), которая соединена со шприцем (11), содержащим вязкоупругую среду по настоящему изобретению.

В выгодном варианте осуществления настоящего изобретения фистулу формируют с использованием стандартной иглы (10), и вязкоупругую среду непрерывно инъецируют в фистулу из шприца (11), соединенного с иглой (10), с одновременным извлечением иглы (10), в результате чего проникающая фистула заполняется вязкоупругой средой.

Способ включает в себя введение иглы (10) в склеру (7) глаза (1) на 4-7 мм позади каймы (соединения между склерой (7) и роговицей (6)). Как показано на фиг.1b, игла (10) проникает в склеру (7) и достигает угла передней камеры (12). Во время извлечения иглы (10) вязкоупругая среда непрерывно вытесняется склерально по всей длине фистулы. Таким образом, улучшенный дренаж водянистой влаги достигается просто и быстро. Также созданный дренаж предохраняется от заживления вытесненным вязкоупругим веществом. Таким образом, формируется долгосрочная или постоянная фистула, которая обеспечивает достаточный дренаж водянистой влаги.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения, схематически показанном на фиг.1c, игла (10) проникает в склеру (7) и достигает задней камеры (3). Во время извлечения иглы (10) вязкоупругая среда непрерывно вытесняется склерально в сформированную таким способом фистулу.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, схематически показанном на фиг.1d, игла (10) проникает в склеру (7) и достигает стекловидного тела (13). Во время извлечения иглы (10) вязкоупругая среда непрерывно вытесняется склерально в сформированную фистулу. На фиг.1d показаны два альтернативных способа формирования фистулы.

Следует отметить, что в то время как традиционное хирургическое лечение включает в себя формирование и закрытие склерального лоскута, хирургическое удаление ткани и формирование каналов, настоящий способ включает в себя прямое проникновение в склеру с использованием, например, иглы или канюли. Данная процедура упрощает создание дренажного канала.

Без ограничения, настоящее изобретение далее будет дополнительно проиллюстрировано с помощью примеров.

ПРИМЕРЫПример 1: Получение стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения

Как в ранее приводившихся примерах, например в патенте США №5827937, 10 г гиалуроновой кислоты, полученной ферментацией *Streptococcus*, диспергировали в 100 мл 1% NaOH, pH>9. Добавляли сшивающий агент в форме 1,4-бутандиолдиглицидилового эфира, до концентрации 0,2%. Полученную композицию инкубировали при 40°C в течение 4 ч.

После инкубации композицию разбавляли кислым водным раствором до получения нейтральной величины pH при перемешивании, с получением конечной концентрации гиалуроновой кислоты 20 мг/мл, и снова инкубировали в течение 12 ч. при 70°C. Вязкоупругую взвесь, которую получали в результате указанной второй инкубации, затем охлаждали до комнатной температуры и разминали до конечного размера частиц приблизительно 0,8 мм.

Пример 2: Доклиническое изучение стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения на глазу кролика

Целью исследования было показать, что инъекции в глаз вязкоупругой композиции, такой как стабилизированная гиалуроновая кислота неживотного происхождения, обеспечивают модель функционального дренажа для лечения глаукомы.

18 кроликов разбивали на три группы, которые использовали в исследовании. Кроликов обезболивали согласно обычной процедуре. Композицию, 20 мг/мл стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения, которую можно получить способом примера 1 (коммерчески доступна от компании Q-Med AB, Uppsala, Швеция), инъецировали в один глаз, а другой глаз служил нелеченым контролем. Как показано на фиг.1b и фиг.2, формировали фистулу в склере длиной приблизительно 5 мм с использованием иглы путем проникновения в конъюнктиву и продвижения иглы через склеру в угол передней камеры. Композицию инъецировали в склеру глаза во время извлечения иглы, в результате чего фистула заполнялась композицией. Использовали иглы номеров 27, 23 и 18.

Целью было обеспечение дренажа из передней камеры в субконъюнктивальную ткань. Отмечали количество использованной композиции, размер и тип иглы и место инъекции. Место инъекции проверяли визуально до и после инъекции. Животных наблюдали ежедневно, согласно стандартным процедурам.

На 8 и 16 неделе девять животных обследовали и подвергали эвтаназии, и отбирали гистологические образцы из мест инъекции. Фотографии гистологических образцов показаны на фиг.3. Фистулы, показанные в поперечном сечении на фиг.3, сохранялись спустя 8, а также 16 недель и все еще содержали стабилизированную гиалуроновую кислоту, как можно видеть на фиг.3A (окрашивание с использованием белка, связывающего гиалуроновую кислоту). Клетки не проникали в фистулы. Не наблюдалось ни неблагоприятных тканевых реакций, ни образования ткани внутри фистул.

В образцах, отобранных спустя 16 недель воздействия композиции, гистохимическое окрашивание (фиг.3B, окрашивание гематоксилином и эозином) показало, что стенки фистул были покрыты эндотелиальными клетками, т.е. показало ранний признак того, что фистулы могут стать постоянными.

Пример 3: Доклиническое изучение стабилизированной гиалуроновой кислоты на глазу кролика

Кроликов обезболивали согласно обычным процедурам. Использовали

композиции, которые представляли собой взвеси, содержавшие гелевые частицы стабилизированной гиалуроновой кислоты, с концентрацией гиалуроновой кислоты 10, 30 и 50 мг/мл соответственно. Композиции инъецировали в один глаз, а другой глаз служил нелеченым контролем. В каждой взвеси основной объем частиц имел размеры приблизительно 0,1, 0,4 и 0,8 мм соответственно.

1-3 фистулы в каждом глазу формировали в склере с использованием иглы, путем проникновения в конъюнктиву и продвижения иглы через склеру в переднюю (фиг.1b) или заднюю камеру (фиг.1c). Композицию инъецировали в склеру глаза во время извлечения иглы.

Отмечали количество использованной композиции, размер и тип иглы и место инъекции. Место инъекции проверяли визуально до и после инъекции.

Животных наблюдали ежедневно, согласно стандартным процедурам. На 8 и 16 неделе животных обследовали и подвергали эвтаназии и отбирали гистологические образцы из мест инъекции.

Пример 4: Введение стабилизированной гиалуроновой кислоты в глаз кролика

Использовали общую процедуру, описанную в примере 2, с использованием канюль трех различных размеров: 18G, 23G и 27G. Диаметр сформированного канала был приблизительно равным для всех канюль. Размер канала, как представляется, больше зависел от количества инъецированного материала, чем от диаметра канюли. Постоянные каналы обнаруживали в 2/3 всех глаз при использовании 18G, в 2/3 всех глаз при использовании 27G и в 3/3 всех глаз при использовании 23G.

Пример 5: Поток жидкости через гелевые частицы стабилизированной гиалуроновой кислоты

Силу выталкивания для водной композиции, содержавшей 20 мг/мл стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения, которую можно получить способом примера 1 (коммерчески доступна от компании Q-Med AB, Uppsala, Швеция), в форме гелевых частиц (средний диаметр 400 мкм), определяли при 21 Н через иглу номер 30 и при 4 Н через иглу номер 23.

В первой серии экспериментов возможность тока жидкости через гелевые частицы изучали с использованием потока физиологического раствора через гелевые частицы, создаваемого насосом. Стекланную колонку (диаметр 5 мм) заполняли гелевыми частицами до высоты 30 мм (приблизительно 1 мл гелевых частиц). Поток физиологического раствора через гелевые частицы контролировали насосом. Физиологический раствор был способен протекать через указанную колонку со скоростью потока 125 мкл/мин.

Во второй серии экспериментов стекланную колонку (диаметр 10 мм) заполняли 1 мл композиции и использовали водный раствор 0,9% NaCl под давлением 29 мм рт.ст., давлением, которое соответствует ИОР при нелеченой глаукоме. Указанное давление создавало поток через композиции со скоростью 160 мкл/ч (2,7 мкл/мин). Для сравнения поток водянистой влаги в здоровом глазу составляет 1,8-4,3 мкл/мин, обычно 2,75 мкл/мин (Brubaker R.F., "Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]", Investigative Ophthalmology & Visual Science 32:3145-3166 (1991)).

Проведенные эксперименты показывают, что физиологический раствор может протекать через гелевые частицы после приложения давления 29 мм Hg. Скорость потока является аналогичной скорости тока водянистой влаги в нормальных глазах человека. Не связывая себя рамками какой бы то ни было теории, заявители полагают, что физиологический раствор протекает между гелевыми частицами также, как растворитель протекает через гранулы хроматографического геля, такого

как Sephadex, при эксклюзионной хроматографии.

Формула изобретения

1. Применение поперечно сшитой гиалуроновой кислоты или ее производного в качестве вязкоупругой среды в способе лечения повышенного внутриглазного давления в глазу человека или животного, включающего стадии:

(i) создания, по меньшей мере, одной проникающей в склеру глаза фистулы и

(ii) введения указанной вязкоупругой среды в, по меньшей мере, одну фистулу так, чтобы фистула была заполнена указанной вязкоупругой средой.

2. Применение по п.1, в котором указанная по меньшей мере одна фистула простирается между позицией, дистальной по отношению к склерокорнеальной кайме, и передней камерой указанного глаза.

3. Применение по п.1, в котором указанная по меньшей мере одна фистула простирается между позицией, дистальной по отношению к склерокорнеальной кайме, и задней камерой указанного глаза.

4. Применение по п.1, в котором указанная по меньшей мере одна фистула простирается между позицией, дистальной по отношению к склерокорнеальной кайме, и стекловидным телом указанного глаза.

5. Применение по п.1, в котором указанная вязкоупругая среда присутствует в форме гелевых частиц.

6. Применение по п.1, в способе лечения глаукомы глаза человека или животного.

7. Применение по п.1, поперечно сшитой гиалуроновой кислоты.

8. Способ лечения повышенного внутриглазного давления в глазу человека или животного, которые в этом нуждаются, включающий стадии:

(i) создания по меньшей мере одной проникающей в склеру глаза фистулы и

(ii) введения поперечно сшитой гиалуроновой кислоты или ее производного, в качестве вязкоупругой среды, в, по меньшей мере, одну фистулу так, чтобы указанная фистула была заполнена указанной вязкоупругой средой.

9. Способ по п.8, в котором указанная по меньшей мере одна фистула простирается между позицией, дистальной по отношению к склерокорнеальной кайме, и передней камерой указанного глаза.

10. Способ по п.8, в котором указанная по меньшей мере одна фистула простирается между позицией, дистальной по отношению к склерокорнеальной кайме, и задней камерой указанного глаза.

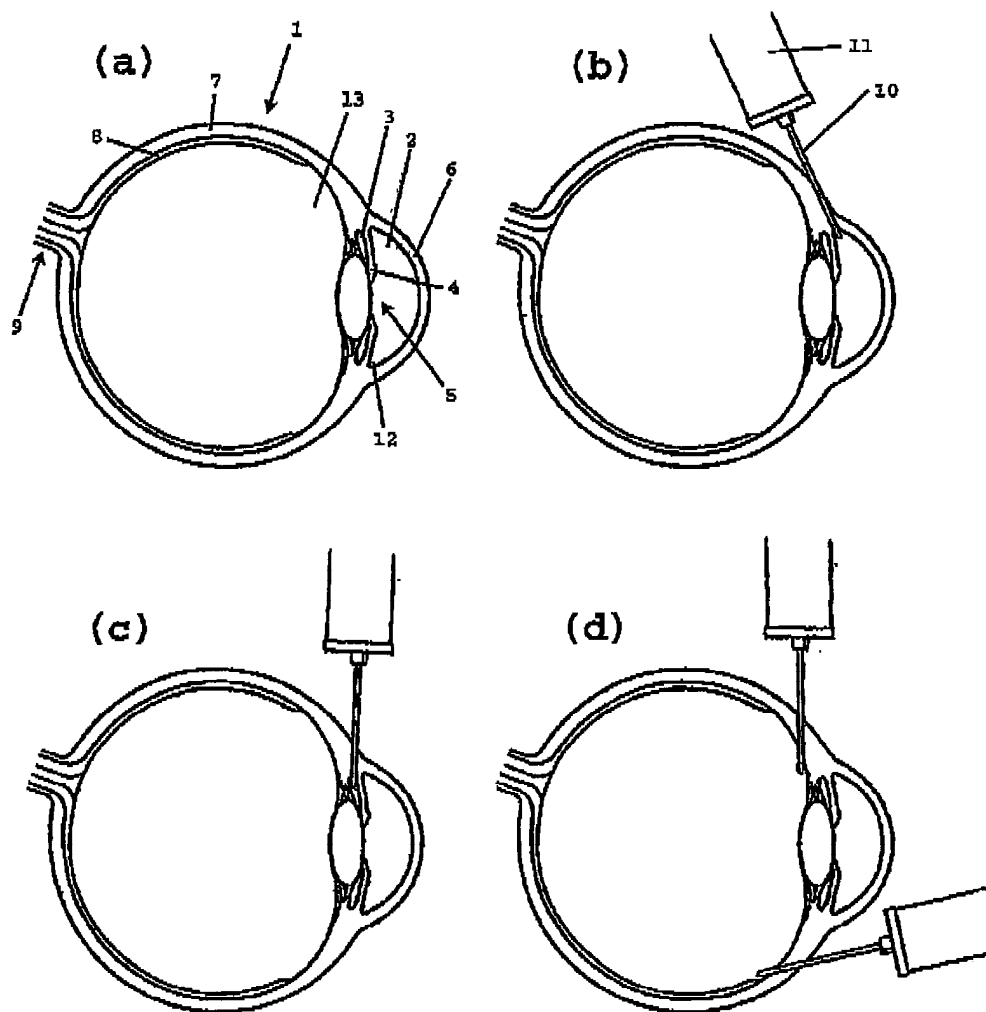
11. Способ по п.8, в котором указанная по меньшей мере одна фистула простирается между позицией, дистальной по отношению к склерокорнеальной кайме, и стекловидным телом указанного глаза.

12. Способ по п.8, в котором указанная вязкоупругая среда присутствует в форме гелевых частиц.

13. Способ по п.8, в котором за указанным формированием по меньшей мере одной фистулы на стадии (i) немедленно следует указанное инъектирование указанной среды на стадии (ii).

14. Способ по п.8 для лечения глаукомы глаза человека или животного.

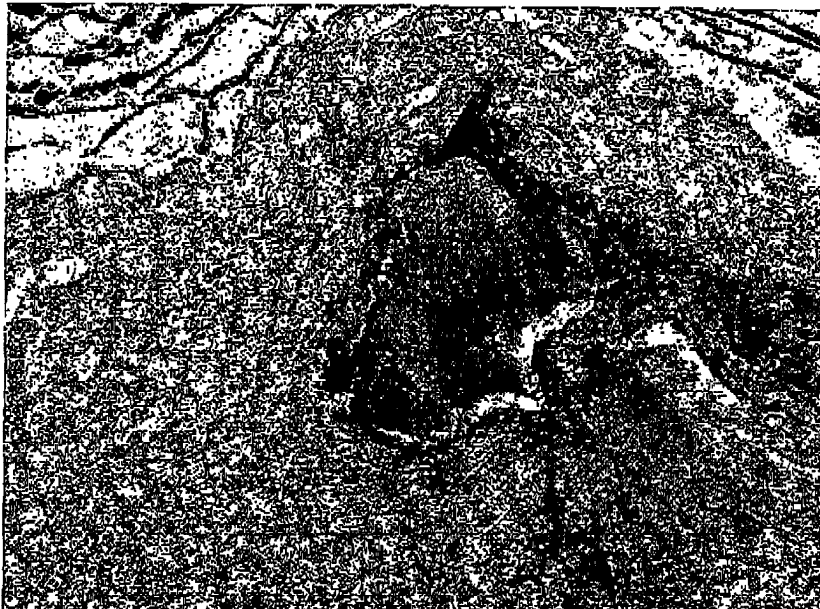
15. Способ по п.8, в котором указанная вязкоупругая среда является поперечно сшитой гиалуроновой кислотой.



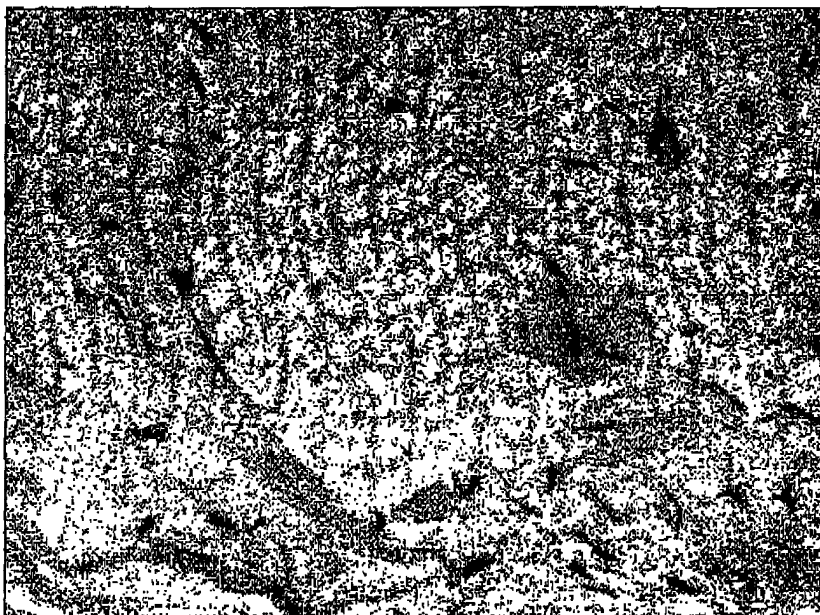
ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3А



ФИГ.3В