

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201790893 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.01.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.10.19

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

(31) 62/066,280; 62/100,844

(32) 2014.10.20; 2015.01.07

(33) US

(86) PCT/US2015/056273

(87) WO 2016/064759 2016.04.28

(71) Заявитель:

ОЙСТЕР ПОИНТ ФАРМА, ИНК. (US)

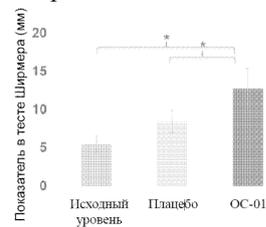
(72) Изобретатель:

Акерманн Дуглас Майкл Джр., Лудин
Джеймс, Манделл Кеннет Дж. (US)

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

(57) В настоящем документе описаны способы и фармацевтические составы для лечения офтальмологических расстройств.



A1

201790893

201790893

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/066280, поданной 20 октября 2014 г., и предварительной заявке на патент США № 62/100844, поданной 7 января 2015 г., обе из которых включены в настоящий документ полностью посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Болезнь сухого глаза («БСГ») представляет собой состояние, поражающее миллионы людей по всему миру. Приблизительно 40 млн человек в Северной Америке и еще многие миллионы людей по всему миру страдают от какой-либо формы сухости глаз. БСГ обусловлена разрушением естественной слезной пленки на поверхности глаза и может приводить к дискомфорту в глазах, расстройству зрения и снижению связанного со зрением качества жизни. У пациентов с тяжелыми случаями БСГ имеется риск развития серьезных расстройств здоровья глаз, таких как изъязвление роговицы, и возможного снижения качества жизни, сопоставимого с наблюдаемым при стенокардии от умеренной до значительной степени тяжести.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения

выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно

связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0004] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым

ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0005] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую

полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0006] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из

подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0007] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом

индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в

количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0008] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в

количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0009] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и

вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0010] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по

меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0011] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический

барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0012] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым

ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации указанный слезный белок представляет собой фактор роста эпителия, лактоферрин, лакритин, пролактин, адренокортикотропный белок, лейцин-энкефалин, ALS2CL, ARHGEF19, KIAA1109, PLXNA1, POLG, WIP1, ZMIZ2 или другие белки протеома слезной жидкости.

[0013] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости,

включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0014] Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный способ дополнительно включает местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный способ дополнительно включает местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. Согласно некоторым вариантам

реализации указанное(ые) одно или большее число веществ выбрано(ы) из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

[0015] Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380.

[0016] Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0017] Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации в

носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0018] Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере двух дней.

[0019] Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по мере необходимости. Согласно другому варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по мере необходимости в ответ на симптомы. Согласно другому варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации время или частоту введения указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбирают или корректируют таким образом, чтобы предотвратить десенсибилизацию никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0020] Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости.

[0021] Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации активируется тройничный нерв. Согласно дополнительному варианту реализации активируется передний решетчатый нерв.

[0022] Согласно дополнительному варианту любого из вышеупомянутых вариантов реализации активируется назолакримальный рефлекс.

[0023] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении дополнительно предложен фармацевтический состав для местного применения в носовой полости индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного применения в носовой полости индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного применения в носовой полости индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения

десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав дополнительно содержит одно или большее количество веществ, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпibatидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно некоторым вариантам реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033. Согласно некоторым вариантам реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 1 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 10 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит по меньшей мере 1 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит по меньшей мере 5 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит по меньшей мере 10 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит по меньшей мере 25 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит по меньшей мере 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит по меньшей мере 100 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит по меньшей мере 250 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит по меньшей мере 500 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав содержит от 5 мкг до 1 г указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав вводят на протяжении по меньшей мере двух дней. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтический состав вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0024] На фиг. 1 показана выработка слезной жидкости у пациентов, получающих ОС-01, по сравнению с исходными уровнями и плацебо.

[0025] На фиг. 2 приведено сравнение сообщаемых пациентами симптомов сухости глаз у пациентов, получающих ОС-01 или плацебо.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0026] Этиология БСГ постепенно становится более понятной. БСГ носит прогрессирующий характер, и изначально обусловлена недостаточным омыванием поверхности глаза слезной жидкостью. Указанное недостаточное омывание слезной жидкостью мешает здоровому газообмену и транспорту питательных веществ на поверхности глаза, способствует обезвоживанию клеток и создает неудовлетворительную преломляющую поверхность для зрения. Недостаточное омывание слезной жидкостью, как правило, является результатом:

- 1) недостаточной выработки слезной жидкости слезными железами (например, на фоне гормональной недостаточности в постменопаузе, аутоиммунного заболевания, хирургической коррекции зрения по методике LASIK и т.п.) и/или
- 2) избыточного испарения слезной жидкости в результате дисфункции мейбомиевых желез. Слишком малый объем слезной жидкости приводит к гиперосмолярности среды, индуцирующей воспаление поверхности глаз. Указанный воспалительный ответ индуцирует апоптоз поверхностных клеток, что, в свою очередь, нарушает надлежащее распределение слезной пленки на поверхности глаза, так что любой заданный объем слезной жидкости используется менее эффективно. Таким образом происходит инициация порочного цикла, когда нарастающее воспаление может становиться причиной все большего повреждения поверхностных клеток и т.п. Кроме того, управляющая нейронная петля, которая контролирует рефлекторную активацию выработки слезной жидкости, разрушается в результате повреждения сенсорных нейронов поверхности глаза. В результате секретруется меньшее количество слезной жидкости и запускается второй порочный цикл, приводящий к

дальнейшему прогрессированию заболевания (меньшее слезовыделение приводит к утрате нервных клеток, что приводит к меньшему слезовыделению, и т.п.).

[0027] Существует множество вариантов лечения БСГ, однако ни один из них не обеспечивает по существу эффективного лечения указанного состояния. Варианты лечения включают: искусственные заменители слезной жидкости, мази, гели, теплые компрессы, модификацию окружающей среды, циклоспорин для местного применения, добавки с жирными кислотами омега-3, окклюдеры слезных точек и увлажнительные камеры в виде очков. Пациенты с тяжелой формой заболевания могут дополнительно получать лечение в виде прижигания слезных точек, системных холинергические агонистов, системных противовоспалительных агентов, муколитических агентов, аутологичной сыворотки в качестве заменителя слезной жидкости, склеральных контактных линз PROSE и тарзорафии. Несмотря на наличие указанных вариантов лечения БСГ остается одним из наиболее плохо поддающихся лечению офтальмологических заболеваний. Соответственно, существует потребность в более эффективных вариантах лечения сухости глаз.

[0028] Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы представляют собой холинергические рецепторы, обнаруживаемые в центральной нервной системе (ЦНС), периферической нервной системе (ПНС) и скелетных мышцах. Указанные рецепторы представляют собой лиганд-управляемые ионные каналы, содержащие сайты связывания ацетилхолина и других молекул. При связывании агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов с рецептором он стабилизирует ионный канал в открытом состоянии, что обеспечивает вход таких катионов, как ионы калия, кальция и натрия.

[0029] Оказывающие действие на центральную нервную систему системные агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов привлекают внимание в качестве кандидатных лекарственных средств при многих заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, синдром дефицита

внимания с гиперактивностью (СДВГ) и никотиновая зависимость. Однако системное воздействие указанных агентов на центральную нервную систему было связано с различными нежелательными психоактивными побочными эффектами, в том числе тревожными расстройствами, депрессией и раздражительностью.

[0030] В настоящем документе описаны способы лечения офтальмологических расстройств и/или улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающие местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающиеся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации, и его вводят в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации, и его вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.

[0031] Длительное или многократное воздействие стимула часто приводит к уменьшению отвечаемости указанного рецептора на стимул, называемому десенсибилизацией. Было описано агонист-индуцированное конформационное изменение рецептора, вызванное длительным воздействием на никотиновый ацетилхолиновый рецептор собственно его агонистом и приводящее к десенсибилизации рецептора.

[0032] В настоящем документе описаны способы лечения офтальмологических расстройств и/или улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающие местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающиеся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и дополнительно включающие местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Также в настоящем документе описаны способы лечения офтальмологических расстройств и/или улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающие местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающиеся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором, и дополнительно включающие местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. Согласно некоторым вариантам реализации указанное(ые) одно или большее число веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, выбрано(ы) из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают

положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина.

[0033] В настоящем документе также описаны фармацевтические составы для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащие агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанные для предотвращения десенсibilизации. Также в настоящем документе описаны фармацевтические составы для местного введения в носовую полость индивидуума, дополнительно содержащие одно или большее число веществ, которые предотвращают переход в десенсibilизированное состояние или способствуют выходу из десенсibilизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Также в настоящем документе описаны фармацевтические составы для местного введения в носовую полость индивидуума, дополнительно содержащие одно или большее число веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния. Также в настоящем документе описаны фармацевтические составы для местного введения в носовую полость индивидуума, дополнительно содержащие одно или большее число веществ, которые предотвращают переход в десенсibilизированное состояние или способствуют выходу из десенсibilизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, при этом указанное(ые) одно или большее число веществ выбрано(ы) из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Также в настоящем документе описаны фармацевтические составы для местного введения в носовую полость индивидуума, дополнительно содержащие одно или большее число веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в

десенсibilizированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilizированного состояния, при этом указанное(ые) одно или большее число веществ выбрано(ы) из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина.

Повышенная выработка слезной жидкости

[0034] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения выработки слезной жидкости у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через

гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым

вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния.

[0035] Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в

десенсбилизованное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсбилизованного состояния, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение циклоспорина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение пимекролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ повышения выработки слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение такролимуса.

[0036] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из

никотина, цитизина, эпibatидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, ABT-418, ABT-366833, ABT-202, ABT-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эпibatидин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой CC4. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой ABT-418. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой ABT-366833. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых

ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNA-543613. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[0037] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

повышения выработки слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0039] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении одного дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере двух дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере трех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на

протяжении по меньшей мере четырех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере пяти дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере семи дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 10 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 14 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 21 дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 30 дней.

[0040] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят поочередно в разные ноздри.

[0041] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из

вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде суспензии. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде аэрозоля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде геля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде мази. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде сухого порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде крема. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде пасты. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде лосьона. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде бальзама.

[0042] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления,

ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью капельницы. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью насоса для распыления. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью ингалятора. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью испарителя. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пластыря. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью лекарственного карандаша. Согласно другому варианту

реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пипетки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость путем струйного вливания жидкости.

[0043] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости активируется тройничный нерв. Согласно дополнительному варианту реализации повышения выработки слезной жидкости активируется передний решетчатый нерв. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов повышения выработки слезной жидкости активируется назолакримальный рефлекс.

Лечение сухости глаз

[0044] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения сухости глаз у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов,

выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в

носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение одного

или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение циклоспорина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение пимекролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения сухости глаз, дополнительно включающий местное применение такролимуса.

[0045] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833,

ABT-202, ABT-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эпибатидин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой СС4. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов

лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNA-543613. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[0046] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

[0047] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг указанного агониста

никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости

глаз в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0048] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения

сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении одного дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере двух дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере трех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере четырех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере пяти дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере семи дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 10 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 14 дней. Согласно другому варианту реализации любого из

вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 21 дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 30 дней.

[0049] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят поочередно в разные ноздри.

[0050] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде суспензии. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде аэрозоля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде геля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде мази. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде сухого порошка. Согласно другому варианту

реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде крема. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде пасты. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде лосьона. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде бальзама.

[0051] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью насоса для распыления. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с

помощью ингалятора. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью испарителя. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пластыря. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью лекарственного карандаша. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пипетки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость путем струйного вливания жидкости.

[0052] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз активируется тройничный нерв. Согласно дополнительному варианту лечения сухости глаз активируется передний решетчатый нерв. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов лечения сухости глаз активируется назолакримальный рефлекс.

Уменьшение ощущения дискомфорта в глазах

[0053] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения

ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ

уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют

выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсибилизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсибилизированного состояния, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения

ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение цАМФ-зависимой протеинкиназы (РКА) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию РКА. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение циклоспорина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение пимекролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, дополнительно включающий местное применение такролимуса.

[0054] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, РНА-543613, PNU-282987, LY-2087101, А85380 и 5-I-A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет

собой эписбатидин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой AVT-418. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой AVT-366833. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой AVT-202. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой AVT-894. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения

ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNA-543613. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[0055] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

[0056] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с болезнью сухого глаза. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с симптомами болезни сухого глаза. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с симптомами болезни сухого глаза; причем указанные симптомы выбраны из зуда, сухости, фотофобии, размытости изображения, боли, ощущения липкости, жжения, рези и ощущения инородного тела.

[0057] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с блефаритом. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с дисфункцией мейбомиевых желез. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с аллергическим конъюнктивитом. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с токсичностью для поверхности глаз и раздражением поверхности глаз. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с проблемами с оттоком слезной жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный дискомфорт в глазах связан с дефектами века.

[0058] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость

уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0059] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых

ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении одного дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере двух дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере трех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере четырех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере пяти дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере семи дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 10 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых

ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 14 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 21 дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 30 дней.

[0060] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят поочередно в разные ноздри.

[0061] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде суспензии. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде аэрозоля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде геля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде мази. Согласно другому варианту реализации любого из

вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде сухого порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде крема. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде пасты. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде лосьона. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде бальзама.

[0062] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью капельницы. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из

вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью насоса для распыления. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью ингалятора. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью испарителя. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пластыря. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью лекарственного карандаша. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пипетки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость путем струйного вливания жидкости.

[0063] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов уменьшения ощущения дискомфорта в глазах активируется тройничный нерв. Согласно дополнительному варианту уменьшения ощущения дискомфорта в глазах активируется передний решетчатый нерв. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов

уменьшения ощущения дискомфорта в глазах активируется назолакримальный рефлекс.

Улучшение состояния здоровья поверхности глаз

[0064] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья

поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом

индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсibilизированное состояние или способствуют выходу из десенсibilизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсibilизированное состояние или способствуют выходу из десенсibilизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC,

цАМФ-зависимой протеинкиназы (РКА) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию РКА, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение протеинкиназы С (РКС) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию РКС. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение цАМФ-зависимой протеинкиназы (РКА) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию РКА. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение циклоспорина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение пимекролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ улучшения состояния здоровья поверхности глаз, дополнительно включающий местное применение такролимуса.

[0065] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, РНА-543613, PNU-282987, LY-2087101, А85380 и 5-I-A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния

здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эпibatидин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой CC4. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894.

Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNA-543613. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[0066] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

[0067] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из

150 мкг до 600 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0068] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении одного дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере двух дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере трех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья

поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере четырех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере пяти дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере семи дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 10 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 14 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 21 дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 30 дней.

[0069] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят поочередно в разные ноздри.

[0070] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз

указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде суспензии. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде аэрозоля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде геля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде мази. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде сухого порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде крема. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде пасты. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде лосьона. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде бальзама.

[0071] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист

никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью капельницы. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью насоса для распыления. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью ингалятора. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью испарителя. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пластыря. Согласно другому варианту реализации любого из

вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью лекарственного карандаша. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пипетки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость путем струйного вливания жидкости.

[0072] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз активируется тройничный нерв. Согласно дополнительному варианту реализации улучшения состояния здоровья поверхности глаз активируется передний решетчатый нерв. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов улучшения состояния здоровья поверхности глаз активируется назолакримальный рефлекс.

Защита поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды

[0073] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ защиты поверхности глаз субъекта в неблагоприятных условиях окружающей среды. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты

поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с

периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсибилизированное состояние или способствуют выходу из десенсибилизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают

переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсibilизированное состояние или способствуют выходу из десенсibilизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную

регуляцию или положительную модуляцию РКА. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение циклоспорина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение пимекролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды, дополнительно включающий местное применение такролимуса.

[0074] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в

неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эписбатидин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой СС4. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов

представляет собой SIB-1663. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNA-543613. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[0075] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

[0076] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в

неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых

вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0077] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении одного дня. Согласно другому варианту реализации любого из

вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере двух дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере трех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере четырех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере пяти дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере семи дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 10 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 14 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 21 дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 30 дней.

[0078] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят поочередно в разные ноздри.

[0079] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде суспензии. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде аэрозоля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде геля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде мази. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде сухого порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный

агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде крема. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде пасты. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде лосьона. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде бальзама.

[0080] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера.

ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью насоса для распыления. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью ингалятора. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью испарителя. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пластыря. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью лекарственного карандаша. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пипетки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость путем струйного вливания жидкости.

[0081] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды активируется тройничный нерв. Согласно дополнительному варианту реализации защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды активируется передний решетчатый нерв. Согласно другому варианту

реализации любого из вышеупомянутых вариантов защиты поверхности глаз в неблагоприятных условиях окружающей среды активируется назолакримальный рефлекс.

Увеличение содержания муцина на поверхности глаза

[0082] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым

вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста

никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсibilizированное состояние или способствуют выходу из десенсibilizированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilizированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilizированного состояния. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсibilizированное состояние или способствуют выходу из десенсibilizированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilizированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilizированного состояния, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые

обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию РКС, цАМФ-зависимой протеинкиназы (РКА) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию РКА, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение протеинкиназы С (РКС) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию РКС. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение цАМФ-зависимой протеинкиназы (РКА) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию РКА. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение циклоспорина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение пимекролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения содержания муцина на поверхности глаза, дополнительно включающий местное применение такролимуса.

[0083] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, СС4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, РНА-543613,

PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эпибатидин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой СС4. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно другому варианту

реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNA-543613. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[0084] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

глаза, в носовую полость вводят по меньшей мере 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 1 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 5 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 5 мкг до 100 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 5 мкг до 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 10 мкг до 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 25 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 50 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 100 мкг до 1000 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно

другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0086] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении одного дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по

меньшей мере двух дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере трех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере четырех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере пяти дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере семи дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 10 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 14 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 21 дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 30 дней.

[0087] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят поочередно в разные ноздри.

[0088] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде суспензии. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде аэрозоля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде геля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде мази. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде сухого порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде крема. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде пасты. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности

глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде лосьона. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде бальзама.

[0089] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью капельницы. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью насоса для распыления. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью ингалятора. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью устройства

для распыления порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью испарителя. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пластыря. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью лекарственного карандаша. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пипетки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость путем струйного вливания жидкости.

[0090] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза активируется тройничный нерв. Согласно дополнительному варианту реализации увеличения содержания муцина на поверхности глаза активируется передний решетчатый нерв. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения содержания муцина на поверхности глаза активируется назолакримальный рефлекс.

Увеличение количества или концентрации одного или большего числа слезных белков

[0091] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков у субъекта. Согласно некоторым вариантам

реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной

концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к

нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что указанный слезный белок представляет собой фактор роста эпителия, лактоферрин, лакритин, пролактин, адренкортикотропный белок, лейцин-энкефалин, ALS2CL, ARHGEF19, KIAA1109, PLXNA1, POLG, WIP1, ZMIZ2 или другие белки протеома слезной жидкости. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой фактор роста эпителия. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой лактоферрин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой лакритин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой пролактин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой адренкортикотропный белок. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой лейцин-энкефалин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой ALS2CL. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных

белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой ARHGEF19. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой KIAA1109. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой PLXNA1. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой POLG. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой WIP1. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, отличающийся тем, что по меньшей мере один слезный белок представляет собой ZMIZ2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсibilizированное состояние или способствуют выходу из десенсibilizированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilizированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilizированного состояния. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное

применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсibilизированное состояние или способствуют выходу из десенсibilизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или

концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение циклоспорина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение пимекролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков, дополнительно включающий местное применение такролимуса.

[0092] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпibatидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эпibatидин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного

или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой CC4. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного

или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNA-543613. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[0093] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

[0094] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения

увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков в носовую полость вводят от 100 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков в носовую полость вводят от 150 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[0095] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере три раза в сутки.

белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 21 дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 30 дней.

[0096] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят поочередно в разные ноздри.

[0097] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде суспензии. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде аэрозоля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде геля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых

вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде мази. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде сухого порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде крема. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде пасты. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде лосьона. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде бальзама.

[0098] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца.

Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью капельницы. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью насоса для распыления. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью ингалятора. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью испарителя. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пластыря. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью лекарственного карандаша. Согласно другому варианту реализации любого из

вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пипетки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость путем струйного вливания жидкости.

[0099] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков активируется тройничный нерв. Согласно дополнительному варианту реализации увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков активируется передний решетчатый нерв. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов увеличения количества или концентрации одного или большего числа слезных белков активируется назолакримальный рефлекс.

Усиление оттока слезной жидкости

[00100] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ усиления оттока слезной жидкости у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что

указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации и селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно

связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором и вводится в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсibilизированное состояние или способствуют выходу из десенсibilизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают переход в десенсibilизированное состояние или способствуют выходу из десенсibilизированного состояния никотинового ацетилхолинового рецептора, и выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые

обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение одного или большего числа веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния, и выбраны из протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение протеинкиназы C (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение ингибитора кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение циклоспорина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное

применение пимекролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ усиления оттока слезной жидкости, дополнительно включающий местное применение такролимуса.

[00101] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпибатицина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эпибатидин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой CC4. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно другому варианту

реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой РНА-543613. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой А85380. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[00102] Согласно дополнительному варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения,

описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

[00103] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 1 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 10 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 25 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 250 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 500 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по меньшей мере 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят по

другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости в носовую полость вводят от 150 мкг до 600 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[00104] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении одного дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере двух дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере трех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых

рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере четырех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере пяти дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере семи дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 10 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 14 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 21 дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят на протяжении по меньшей мере 30 дней.

[00105] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят поочередно в разные ноздри.

[00106] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов

усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде суспензии. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде аэрозоля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде геля. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде мази. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде сухого порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде крема. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде пасты. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде лосьона. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде бальзама.

[00107] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости. Согласно

другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью капельницы. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью насоса для распыления. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью ингалятора. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью испарителя. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пластыря. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью лекарственного карандаша. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пипетки. Согласно другому

варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость путем струйного вливания жидкости.

[00108] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости активируется тройничный нерв. Согласно дополнительному варианту реализации усиления оттока слезной жидкости активируется передний решетчатый нерв. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов усиления оттока слезной жидкости активируется назолакримальный рефлекс.

Некоторые термины

[00109] Если не указано иное, следующие термины в настоящей заявке, в том числе в описании и в формуле изобретения, соответствуют приведенным ниже определениям. Следует отметить, что в настоящем описании и в представленной формуле изобретения формы единственного числа, в том числе сопровождаемые определением «указанный(ая, ое, ые)», включают соответствующие термины во множественном числе, если иное явным образом не следует из контекста. В настоящем документе применение терминов «или» или «и» соответствует применению «и/или», если не указано иное. Кроме того, применение терминов «включающий», «включая», «в том числе», а также других форм указанного термина, таких как «включают», «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Названия разделов в настоящем документе предназначены исключительно для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный предмет изобретения.

[00110] Термины «совместное введение» или т.п. в настоящем документе включают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту, в том числе схемы лечения, согласно которым указанные агенты вводят с применением одного или разных способов введения, или одновременно или в разное время.

[00111] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» в настоящем документе относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, в определенной степени облегчающего один или большее число симптомов заболевания или состояния, лечение которого проводят. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество фармацевтического состава, содержащего агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, согласно описанию в настоящем документе необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Подходящее «эффективное» количество в каждом индивидуальном случае может быть определено с применением таких техник, как исследование с увеличением дозы.

[00112] Термины «индивидуум», «субъект» и «пациент» охватывают млекопитающих и не-млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, не ограничиваясь перечисленными, любого представителя класса млекопитающих: человека, не являющихся человеком приматов, таких как шимпанзе, и других человекообразных и не-човекообразных обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Согласно одному варианту реализации указанное млекопитающее представляет собой человека.

[00113] «Ткань» включает две или большее число клеток. Указанные две или большее число клеток могут обладать аналогичной функцией и/или функцией. Ткань может представлять собой соединительную ткань, эпителиальную ткань, мышечную ткань или нервную ткань. Как вариант, ткань представляет собой кость, связку (те и другие называют мышечно-скелетными лоскутами), роговицу, кожу, сердечный клапан или вену.

[00114] «Орган» включает две или большее число тканей. Указанные две или большее количество тканей могут выполнять специфическую функцию или совокупность функций. В некоторых случаях орган представляет собой легкое, рот, нос, паращитовидную железу, шишковидную железу, гипофизарную железу, каротидное тельце, слюнную железу, кожу, желчный пузырь, поджелудочную железу, тонкий кишечник, желудок, селезенку, спинной мозг, вилочковую железу, щитовидную железу, трахею, матку или червеобразный отросток. Как вариант, орган представляет собой надпочечную железу, аппендикс, головной мозг, мочевой пузырь, почку, кишечный тракт, толстый кишечник, тонкий кишечник, печень, сердце или мышцы.

[00115] Термин «агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов» охватывает полные агонисты или частичные агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора.

[00116] Термины «лечить» или «лечение» в настоящем документе включают смягчение, уменьшение или облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, предотвращение прогрессирования состояния, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, обеспечение регресса заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Согласно одному варианту реализации лечение представляет собой профилактическое лечение. Согласно другому варианту реализации лечение относится к терапевтическому лечению.

[00117] Термин «не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации» в настоящем документе относится к количеству агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов согласно описанию в настоящем документе, недостаточному для проникновения через гематоэнцефалический барьер с получением фармакологического отклика.

[00118] Термин «нежелательные психоактивные побочные эффекты» в настоящем документе относится к непредусмотренным эффектам на головной мозг, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, тревожным расстройствам, депрессии, галлюцинациям, эйфории, зависимости, расстройствам/нарушениям сна, бессоннице, аномальным сновидениям и ночным кошмарам.

[00119] Термин «нежелательные системные побочные эффекты» в настоящем документе относится к непредусмотренным эффектам на организм, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, болям в животе, рвоте, тошноте, запору, диарее, метеоризму, диспепсии и сухости во рту.

[00120] Термин «агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации» в настоящем документе относится к составу, который не приводит к развитию толерантности, зависимости, абстиненции или утрате чувствительности к действию указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

[00121] Термин «неблагоприятные условия окружающей среды» в настоящем документе относится к внешним условиям, в том числе естественным и антропогенным условиям. Естественные неблагоприятные условия окружающей среды включают, не ограничиваясь перечисленными, воздействие дыма, ветра и сухого климата. Антропогенные неблагоприятные условия окружающей среды включают, не ограничиваясь перечисленными, воздействие загрязнений от автотранспорта, фабрик и самолетов, а также домашние/офисные помещения с низкой влажностью, интенсивными воздушными потоками или неудовлетворительным качеством воздуха. Согласно некоторым вариантам реализации «неблагоприятные условия окружающей среды» относятся к контролируемым провокационным условиям среды, обычно используемым в клинических исследованиях сухости глаз.

[00122] Термин «дискомфорт в глазах» включает, не ограничиваясь перечисленными, симптомы болезни сухого глаза, такие как зуд, сухость,

фотофобия, размытость изображения, боль, ощущение липкости, жжение, резь и ощущение инородного тела. Согласно некоторым вариантам реализации дискомфорт в глазах связан с блефаритом, дисфункцией мейбомиевых желез, аллергическим конъюнктивитом, токсичностью для поверхности глаза и раздражением поверхности глаз, проблемами с оттоком слезной жидкости или дефектами века.

[00123] Термин «мягкое лекарственное средство» в настоящем документе относится к лекарственному веществу, которое быстро метаболизируется с образованием неактивной формы непосредственно после достижения терапевтического эффекта.

Агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов

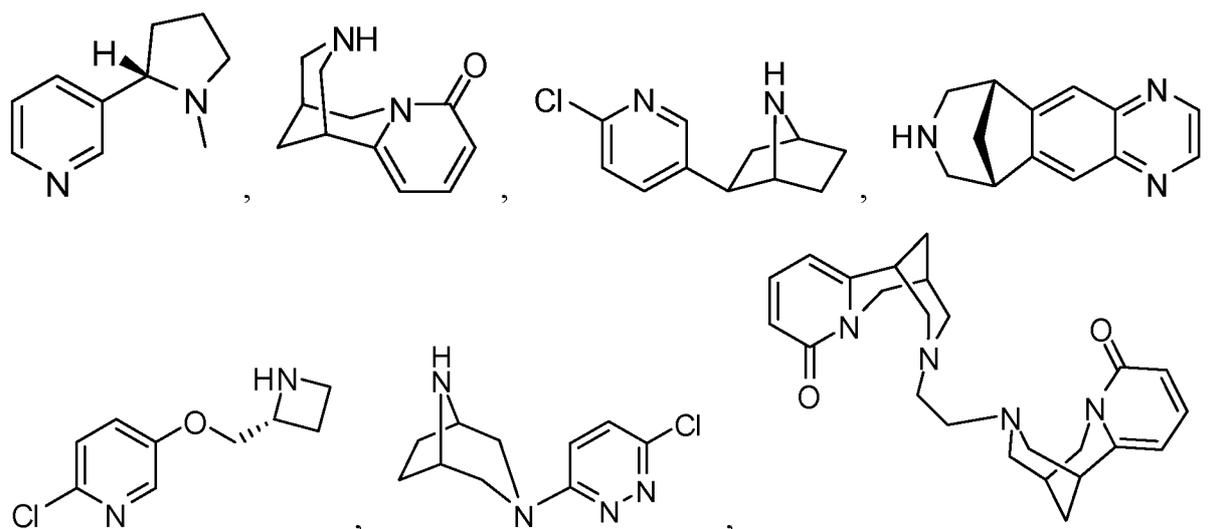
[00124] Описанные в настоящем документе способы включают местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой полный агонист. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой частичный агонист. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпibatидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно некоторым

вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эписбатидин. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой СС4. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой РНА-543613. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987.

Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

[00125] Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой мягкое лекарственное средство.

[00126] Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, предложен агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, имеющий структуру:



агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде суспензии. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде аэрозоля. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде геля. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде мази. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде сухого порошка. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде крема. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде пасты. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде лосьона. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде бальзама.

[00128] Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе способы включают местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую

полость нуждающегося в этом индивидуума, при этом указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью капельницы. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью флакона-небулайзера. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью насоса для распыления. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью ингалятора. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью устройства для распыления порошка. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью испарителя. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пластыря. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью лекарственного карандаша. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе,

указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью пипетки. Согласно некоторым вариантам реализации способов, описанных в настоящем документе, указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость путем струйного вливания жидкости.

Фармацевтические составы, способы дозирования и схемы лечения

[00129] Также в настоящем изобретении предложены фармацевтические составы с агонистами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для местного введения в носовую полость индивидуума. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, дополнительно содержащий одно или большее количество веществ, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, дополнительно содержащий протеинкиназу С (PKC) или факторы, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC. Согласно некоторым вариантам реализации

предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, дополнительно содержащий цАМФ-зависимую протеинкиназу (РКА) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию РКА. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина представляет собой циклоспорин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что

указанный ингибитор кальциневрина представляет собой пимекролимус. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина представляет собой такролимус.

[00130] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в

носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эпибатидин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой СС4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен

фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNA-543613. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых

рецепторов представляет собой A85380. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

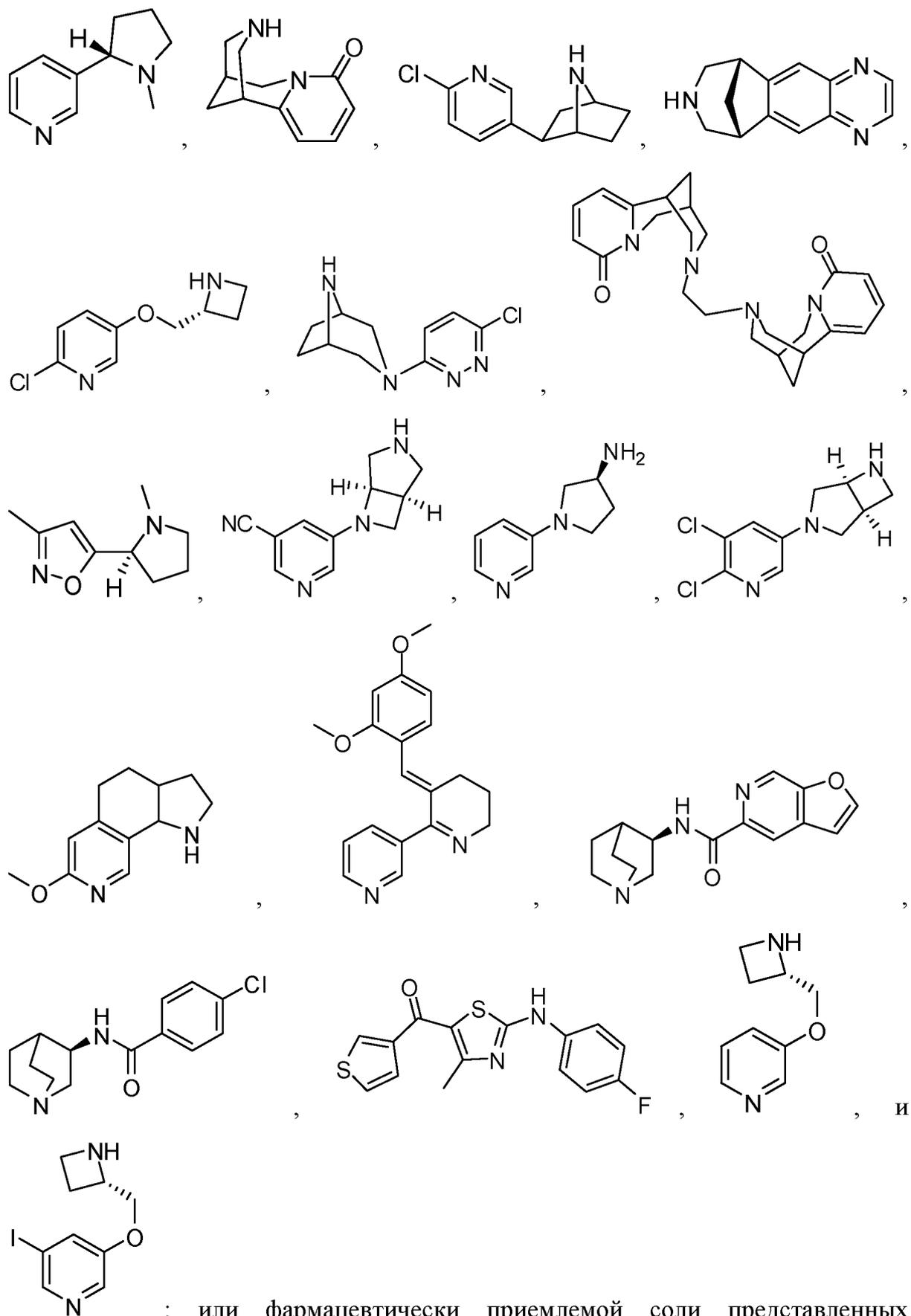
[00131] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

[00132] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывается с

периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7.

[00133] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой мягкое лекарственное средство.

[00134] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, при которой отсутствует системная биодоступность, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов имеет структуру, выбранную из:



; или фармацевтически приемлемой соли представленных соединений.

[00135] Согласно некоторым вариантам реализации описанного в настоящем документе изобретения также предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащий одно или большее количество веществ, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащий протеинкиназу С (PKC) или факторы, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащий цАМФ-зависимую протеинкиназу (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA. Согласно некоторым вариантам реализации

предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина представляет собой циклоспорин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина представляет собой пимекролимус. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным

побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина представляет собой такролимус.

[00136] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, элибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых

ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эфепитидин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой СС4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к

нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов,

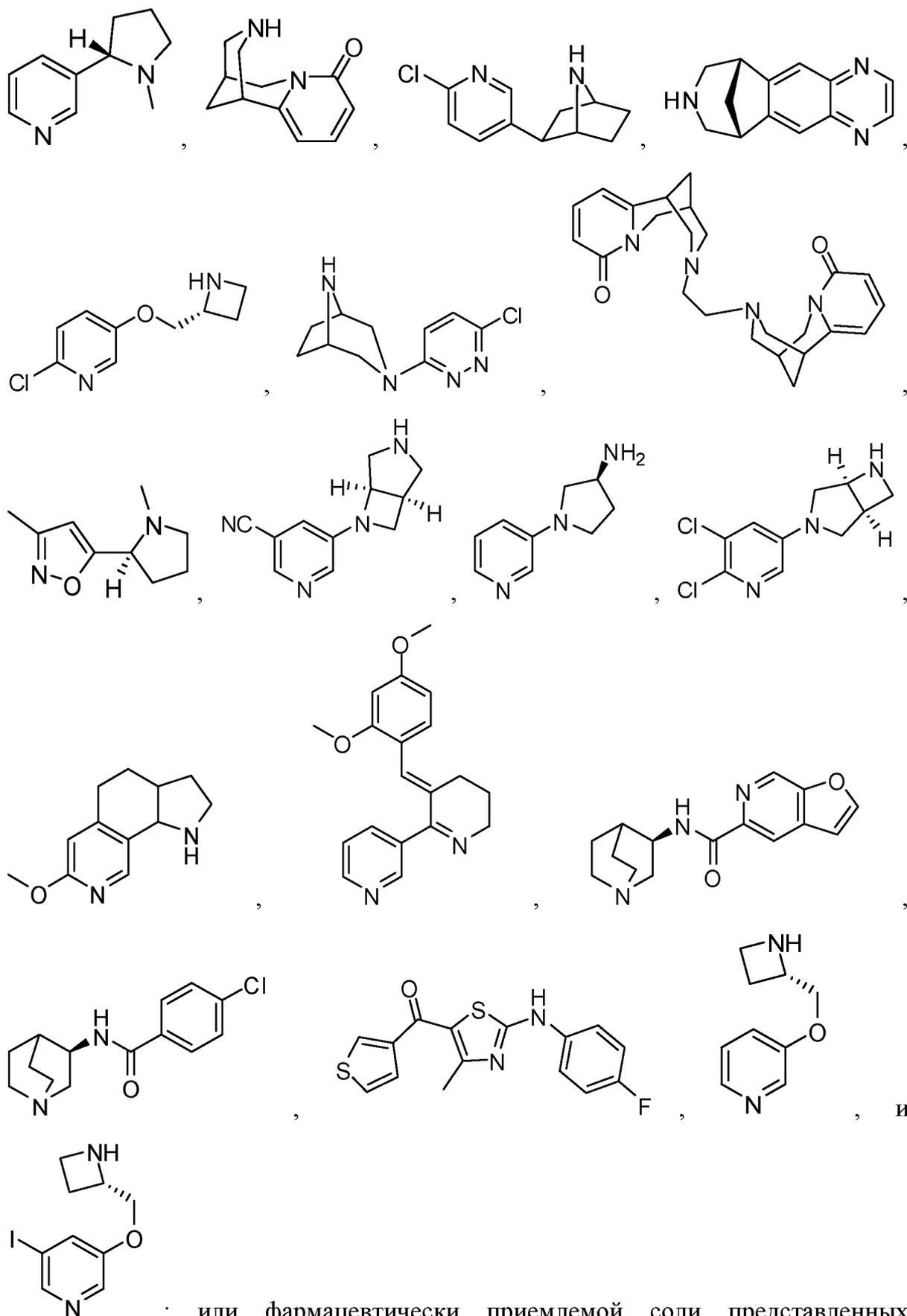
разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNA-543613. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного

введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[00137] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

[00138] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой мягкое лекарственное средство.

[00139] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов имеет структуру, выбранную из:



; или фармацевтически приемлемой соли представленных соединений.

[00140] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно

связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7.

[00141] Согласно некоторым вариантам реализации описанного в настоящем документе изобретения также предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащий одно или большее количество веществ, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащий протеинкиназу С (PKC) или факторы, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсibilизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащий цАМФ-зависимую протеинкиназу (PKA) или факторов, которые обеспечивают

положительную регуляцию или положительную модуляцию РКА. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина представляет собой циклоспорин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина представляет собой пимекролимус. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения

десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, дополнительно содержащий ингибитор кальциневрина, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина представляет собой такролимус.

[00142] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из никотина, цитизина, эпибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой никотин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой цитизин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным

эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой эписбатидин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой варениклин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой тебаниклин. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой DBO-83. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой СС4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения

десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-418. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-366833. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-202. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой АВТ-894. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой SIB-1663. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость

индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой GTS-21. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой РНА-543613. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой PNU-282987. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой LY-2087101. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой A85380. Согласно некоторым

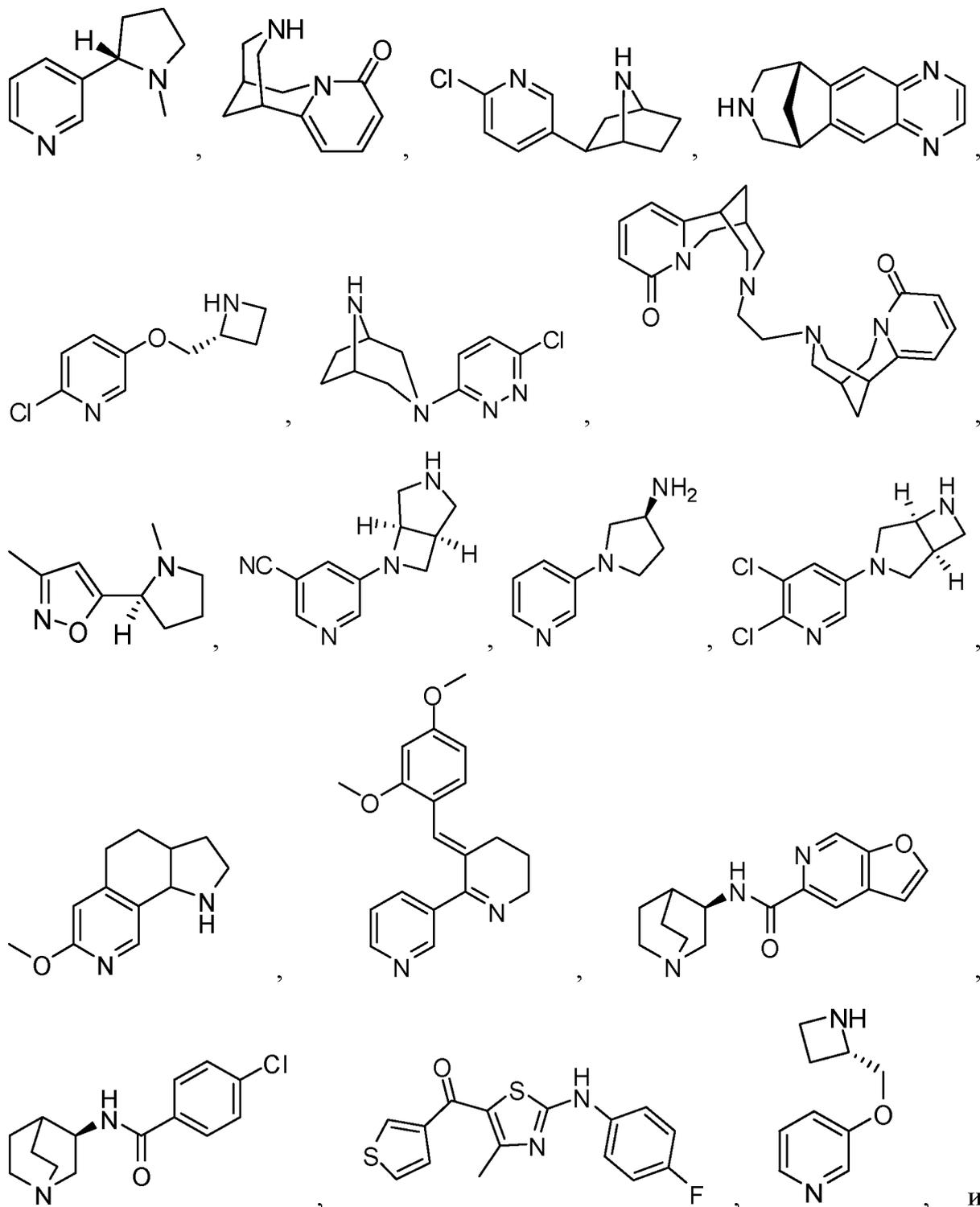
вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой 5-I-A85380.

[00143] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из соединения, описанного в WO 2008/057938, WO 2009/111550, WO 2010/028011 или WO 2010/028033.

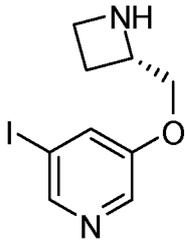
[00144] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой мягкое лекарственное средство.

[00145] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным

эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов имеет структуру, выбранную из:



и



; или фармацевтически приемлемой соли представленных соединений.

[00146] Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа3-бета4. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа4-бета2. Согласно некоторым вариантам реализации предложен фармацевтический состав для

местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный для предотвращения десенсибилизации и обеспечивающий величину дозы, которая не приводит к нежелательным системным побочным эффектам, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа альфа7.

[00147] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 0,1 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 0,2 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 0,5 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 1 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 2 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 3 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 4 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов

указанный фармацевтический состав содержит от 150 мкг до 750 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав содержит от 150 мкг до 600 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу.

[00149] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят по меньшей мере два раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят по меньшей мере три раза в сутки. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на протяжении одного дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на протяжении по меньшей мере двух дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на протяжении по меньшей мере трех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на протяжении по меньшей мере четырех дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на

протяжении по меньшей мере пяти дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на протяжении по меньшей мере семи дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на протяжении по меньшей мере 10 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на протяжении по меньшей мере 14 дней. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на протяжении по меньшей мере 21 дня. Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят на протяжении по меньшей мере 30 дней.

[00150] Согласно другому варианту реализации любого из вышеупомянутых вариантов фармацевтических составов указанный фармацевтический состав вводят поочередно в разные ноздри.

[00151] Согласно определенным вариантам реализации описанные в настоящем документе фармацевтические составы вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. Согласно определенным вариантам терапевтического применения указанные фармацевтические составы вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичной приостановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для указанного применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы тела, отклика на лекарственные средства и решений лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют с применением способов, включающих, не ограничиваясь указанным, клиническое исследование с увеличением дозы.

[00152] При профилактическом применении описанные в настоящем документе фармацевтические составы вводят пациенту, подверженному определенному заболеванию, расстройству или состоянию, или по иным причинам имеющему риск развития указанного заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определено как «профилактически эффективное количество или доза». При указанном применении точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, массы тела и т.п. Эффективные количества для указанного применения у пациента зависят от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, отклика на лекарственные средства и решений лечащего врача.

[00153] Согласно определенным вариантам реализации в том случае, если состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение указанных фармацевтических составов осуществляют хронически, то есть на протяжении длительного периода времени, в том числе в течение всей жизни пациента, для смягчения, или контроля или ограничения иным образом симптомов заболевания или состояния пациента.

[00154] Согласно определенным вариантам реализации в том случае, если состояние пациента улучшается, доза вводимого фармацевтического состава может быть временно уменьшена, или введение может быть временно приостановлено на определенный период времени (*m.e.* «отдых от лекарственного средства»). Согласно конкретным вариантам реализации продолжительность отдыха от лекарственного средства составляет от 2 дней до 1 года, в том числе, например, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более чем 28 дней. Снижение дозы во время отдыха от лекарственного средства составляет, например, 10% – 100%, в том числе, например, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[00155] Согласно определенным вариантам реализации доза вводимого фармацевтического состава может быть временно уменьшена, или введение

может быть временно приостановлено на определенный период времени (*т.е.* «отклонение от схемы введения лекарственного средства»). Согласно конкретным вариантам реализации продолжительность отклонения от схемы введения лекарственного средства составляет от 2 дней до 1 года, в том числе, например, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более чем 28 дней. Снижение дозы при отклонении от схемы введения лекарственного средства составляет, например, 10% – 100%, в том числе, например 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%. По истечении подходящего периода времени необязательно возобновляют введение согласно нормальной схеме дозирования.

[00156] Согласно некоторым вариантам реализации после наступления улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, согласно конкретным вариантам реализации, дозировку или частоту введения, или и первое, и второе, на основании симптомов уменьшают до уровня, обеспечивающего сохранение улучшений при заболевании, расстройстве или состоянии. При этом, согласно определенным вариантам реализации, пациенту требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

[00157] Соответствующее такому количеству количество определенного агента варьирует в зависимости от таких факторов, как конкретный фармацевтический состав, статус заболевания и его тяжесть, идентификационные характеристики (*например*, масса тела, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, однако может, тем не менее, быть определено с учетом конкретных обстоятельств рассматриваемого случая, в том числе, *например*, вводимого специфического агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, состояния, лечение которого проводят, и субъекта, лечение которого проводят.

[00158] Фармацевтический состав согласно настоящему документу представляет собой смесь агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов согласно

описанию в настоящем документе с другими химическими компонентами (а именно, фармацевтически приемлемыми неактивными ингредиентами), такими как носители, вспомогательные вещества, связующие вещества, наполнители, суспендирующие агенты, агенты для улучшения распадаемости, диспергирующие агенты, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, красители, разбавители, солюбилизаторы, увлажняющие агенты, пластификаторы, стабилизаторы, улучшающие проникновение агенты, смачивающие агенты, противовспенивающие агенты, антиоксиданты, консерванты, или с какой-либо одной или большим числом их комбинаций. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе фармацевтические составы смешивают с другими активными ингредиентами, как при комбинированной терапии. Согласно некоторым вариантам реализации указанные фармацевтические составы включают другие терапевтически ценные вещества. Согласно другим вариантам реализации указанные фармацевтические составы включают другие медицинские или фармацевтические агенты, носители, адъюванты, консерванты, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, улучшители растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы.

[00159] Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе фармацевтические составы представляют собой смесь агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и буфера. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе фармацевтические составы представляют собой смесь агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и фосфатного буфера. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе фармацевтические составы представляют собой смесь агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и фосфатного буфера, отличающуюся тем, что значение pH фосфатного буфера составляет приблизительно 7,0. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе фармацевтические составы представляют собой смесь агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и фосфат-цитратного буфера. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем

документе фармацевтические составы представляют собой смесь агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и фосфат-цитратного буфера, отличающуюся тем, что указанный рН фосфат-цитратного буфера составляет приблизительно 6,0. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе фармацевтические составы представляют собой смесь агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и фосфат-цитратного буфера. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе фармацевтические составы представляют собой смесь агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и фосфат-цитратного буфера, отличающуюся тем, что указанный рН фосфат-цитратного буфера составляет приблизительно 5,0.

[00160] Указанный фармацевтический состав облегчает введение соединения в организм. При реализации предложенных в настоящем изобретении способов терапевтически эффективные количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов согласно описанию в настоящем документе вводят в виде фармацевтического состава млекопитающему, страдающему заболеванием, расстройством или состоянием, подлежащим лечению. Согласно некоторым вариантам реализации указанное млекопитающее представляет собой человека. Терапевтически эффективное количество может варьировать в широком диапазоне в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности применяемого соединения и других факторов. Указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов может применяться по отдельности или в комбинации с одним или большим числом терапевтических агентов в качестве компонентов смесей.

[00161] Описанные в настоящем документе фармацевтические составы вводят в носовую полость субъекта. Описанные в настоящем документе фармацевтические составы включают, не ограничиваясь перечисленными, жидкости, суспензии, аэрозоли, гели, мази, сухие порошки, кремы, пасты, лосьоны или бальзамы.

[00162] Фармацевтические составы, включающие агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов согласно описанию в настоящем документе, получают стандартным образом.

[00163] Указанные фармацевтические композиции включают в качестве активного ингредиента агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов согласно описанию в настоящем документе в форме свободной кислоты или свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, описанные в настоящем документе способы и фармацевтические составы включают применение *N*-оксидов (в надлежащих случаях), кристаллических форм, аморфных фаз, а также активных метаболитов указанных агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, отличающихся активностью такого же типа. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов могут существовать в несольватированной форме или в формах, сольватированных фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы описанных в настоящем документе агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов также охвачены настоящим описанием. Согласно некоторым вариантам реализации указанные соединения могут существовать в виде таутомеров. Агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов согласно описанию в настоящем документе включают все таутомеры.

[00164] Согласно некоторым вариантам реализации указанные агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов существуют в виде энантиомеров, диастереомеров или других стереоизомерных форм. Агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов согласно описанию в настоящем документе включают все энантиомерные, диастереоизомерные и эпимерные формы, а также их смеси.

[00165] Согласно определенным вариантам реализации предложенные в настоящем изобретении фармацевтические составы включают один или большее

количество консервантов для ингибирования активности микроорганизмов. Подходящие консерванты включают ртутьсодержащие вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и четвертичные соединения аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

[00166] Согласно некоторым вариантам реализации целесообразно включение в описанные в настоящем документе фармацевтические составы антиоксидантов, металлохелатирующих агентов, тиолсодержащих соединений и других обычных стабилизирующих агентов. Примеры таких стабилизирующих агентов включают, не ограничиваясь перечисленными: (a) глицерин в концентрации, составляющей приблизительно 0,5%–2% (масса/объем), (b) метионин в концентрации, составляющей приблизительно 0,1%–1% (масса/объем), (c) монотиоглицерин в концентрации, составляющей приблизительно 0,1%–2% (масса/объем), (d) ЭДТК в концентрации, составляющей приблизительно 1 мМ – 10 мМ, (e) аскорбиновую кислоту в концентрации, составляющей приблизительно 0,01%–2% (масса/объем), (f) полисорбат 80 в концентрации, составляющей от 0,003% до приблизительно 0,02% (масса/объем), (g) полисорбат 20 в концентрации, составляющей от 0,001% до приблизительно 0,05% (масса/объем), (h) аргинин, (i) гепарин, (j) сульфат декстрана, (k) циклодекстрины, (l) полисульфат пентозана и другие гепариноиды, (m) дивалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

[00167] Описанные в настоящем документе фармацевтические составы, содержащие агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, включают в состав любых подходящих лекарственных форм, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, жидкостей, суспензий, аэрозолей, гелей, мазей, сухих порошков, кремов, паст, лосьонов или бальзамов. Описанные в настоящем документе фармацевтические составы, содержащие агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, включают в состав любых подходящих лекарственных форм и вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора,

устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости.

Комбинированная терапия

[00168] В некоторых случаях целесообразно введение агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в комбинации с другим терапевтическим агентом.

[00169] Согласно одному варианту реализации композиции и способы, описанные в настоящем документе, применяют в сочетании с другими терапевтическими реагентами, которые выбирают на основании специфической полезности при состоянии, лечение которого проводится. В целом, описанные в настоящем документе композиции, а также другие агенты, в случае предусматривающих комбинированную терапию вариантов реализации, не обязательно должны вводиться в составе одного фармацевтического состава или композиции, и их вводят другими способами ввиду отличных физических и химических характеристик. Согласно одному варианту реализации первоначальное введение осуществляют в соответствии с установленными протоколами, а затем на основании наблюдаемых эффектов дополнительно модифицируют дозировку, способы введения и время введения.

[00170] Согласно различным вариантам реализации агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят вместе с другими терапевтическими реагентами, которые выбирают на основании их специфической полезности при состоянии, лечение которого проводится, одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного протокола лечения) или последовательно. Согласно определенным вариантам реализации порядок введения и кратность введения каждого терапевтического агента в протоколе лечения определяют на основании оценки заболевания, лечение которого проводится, и состояния пациента.

[00171] Согласно некоторым вариантам реализации агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят для лечения болезни сухого глаза вместе с

другим терапевтическим реагентом, одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного протокола лечения) или последовательно. Согласно некоторым вариантам реализации агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят вместе с каплями для глаз Restasis®, одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного протокола лечения) или последовательно. Согласно некоторым вариантам реализации агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят вместе с искусственной слезой, одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного протокола лечения) или последовательно. Согласно некоторым вариантам реализации агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят вместе с офтальмологическими стероидами, одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного протокола лечения) или последовательно.

[00172] Во вариантах комбинированной терапии согласно описанию в настоящем документе дозировки вводимых совместно соединений варьируют в зависимости от типа совместно вводимого лекарственного средства, конкретного используемого лекарственного средства, заболевания или состояния, лечение которого проводится, и т.д.

[00173] Индивидуальные соединения из таких комбинаций вводят, последовательно или одновременно, в виде отдельных или комбинированных фармацевтических составов. Согласно одному варианту реализации указанные индивидуальные соединения вводят одновременно в виде комбинированного фармацевтического состава. Подходящие дозы известных терапевтических агентов известны специалистам в данной области техники.

[00174] Описанные в настоящем документе комбинации представлены в удобной для применения форме фармацевтических композиций совместно с фармацевтически приемлемым(и) разбавителем(ями) или носителем(ями).

[00175] Введение комбинированных агентов согласно настоящему документу включает введение агентов в составе одной композиции или в форме комбинированной терапии, когда один или большее число агентов вводят отдельно по меньшей мере от одного другого агента.

[00176] Согласно некоторым вариантам реализации агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в сочетании с применением медицинского устройства. Согласно некоторым вариантам реализации агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в сочетании с применением окклюдеров слезных точек.

ПРИМЕРЫ

[00177] Следует понимать, что приведенные ниже конкретные примеры носят исключительно иллюстративный характер и не ограничивают каким бы то ни было образом остальной объем настоящего изобретения.

Пример 1а: Клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности назального введения агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов варениклина для лечения болезни сухого глаза (БСГ)

[00178] **Цель:** В указанном исследовании оценивали применение назального спрея, содержащего 0,1% варениклина (ОС-01), для лечения БСГ от умеренной до тяжелой степени у взрослых пациентов. В указанном исследовании изучали безопасность и эффективность применения ОС-01 для индуцирования выработки слезной жидкости и уменьшения симптомов БСГ.

[00179] **Пациенты:** В соответствии с представленными ниже критериями включения и невключения всего было включено 30 участников, страдающих сухостью глаз от умеренной до тяжелой степени.

[00180] **Критерии:**

Критерии включения:

- Мужчины и женщины возрастом старше 18 лет
- Готовность подписать информированное согласие и предполагаемая способность к соблюдению требований протокола исследования
- Показатель в тесте Ширмера на определение продукции слезной жидкости (с местной анестезией) во время первого скринингового визита, составляющий ≤ 10 мм/5 мин по меньшей мере для одного глаза;
- Показатель в тесте Ширмера (с местной анестезией при назальной стимуляции с использованием ватной палочки) во время первого скринингового визита, по меньшей мере на 7 мм превышающий значения при отсутствии стимуляции по меньшей мере для одного глаза;
- Исходный индекс поражения поверхности глаз, составляющий по меньшей мере 23, при наличии не более чем 3 ответов «не применимо» во время первого скринингового визита
- Нормальная анатомия век / ресниц, функции мигания и закрытия глаз

Критерии невключения:

- Хроническое или рецидивирующее носовое кровотечение
- Употребление табачной или никотинсодержащей продукции (сигареты, сигары, электронные сигареты) в течение последнего 1 года
- Нарушения свертываемости крови, которые могут приводить к усилению кровотечения, такие как гемофилия и тромбоцитопения
- Новообразование или значительная травма слезных желез, носа или пазух носа; предшествующее проведение хирургических процедур или абляции на слезных железах, в носу или пазухах носа, приведших к денервации железы или носовых ходов, о чем свидетельствует отсутствие ответа на назальную стимуляцию с использованием ватной палочки.
- Тяжелая обструкция носовых дыхательных путей (например, значительное искривление перегородки носа или гипертрофия нижней носовой раковины)

- Офтальмологическая операция (например, рефракционная хирургическая операция или хирургическая операция по удалению катаракты) на любом из глаз в течение 3 месяцев перед первым скрининговым визитом;
- Системное состояние или заболевание, не стабилизированное или сочтенное исследователем несовместимым с участием в указанном исследовании (например, текущая системная инфекция, неконтролируемое аутоиммунное заболевание, неконтролируемое иммунодефицитное заболевание, инфаркт миокарда в анамнезе, неконтролируемая гипертония и т.п.) или с частыми измерениями, необходимыми для указанного исследования
- Наличие в анамнезе или наличие на текущий момент какого-либо расстройства или состояния любого глаза, которое, предположительно, может влиять на интерпретацию результатов исследования или ставить под угрозу безопасность пациента, такого как значительное рубцевание роговицы или конъюнктивы, птеригий или узелковая пингвекула; текущая(ее) инфекция глаз или воспаление глаз, не связанная(ое) с сухостью глаз; клинически значимая передняя (эпителиальная) дистрофия базальной мембраны роговицы или иная клинически значимая дистрофия или дегенерация роговицы; клинически значимый блефарит; герпетическая инфекция глаз и т.п.
- Известная гиперчувствительность к любым из используемых для процедур агентов или материалов исследуемого лекарственного средства, вступающих в контакт со слизистыми оболочками носа.
- Активная или неконтролируемая тяжелая системная аллергия, хроническая сезонная аллергия, ринит или синусит, требующие лечения (т.е. применения антигистаминных средств, противозастойных веществ, стероидов для перорального или аэрозольного введения) на момент первоначального скрининга
- Текущий прием какого-либо медикамента, вызывающего, по имеющимся данным, сухость глаз (например, циклоспорина,

антигистаминных средств, трициклических антидепрессантов, анксиолитиков, антиму斯卡риновых средств, бета-блокаторов, диуретиков, фенотиазинов, стероидов и т.п.), не применявшегося в рамках стабильной схемы дозирования на протяжении 30 дней до первого скринингового визита

- Рассасывающиеся окклюдеры слезных точек (участники с силиконовыми окклюдерами или постоянной окклюзией слезных точек подходят для включения в исследование)
- Активное использование контактных линз, не приостановленное по меньшей мере за 7 дней до первого скринингового визита и до окончания исследования
- Участие в каком-либо клиническом исследовании нового активного вещества или нового устройства в течение предшествующих 3 месяцев
- Беременные, планирующие беременность или кормящие на момент включения в исследование женщины. У женщин детородного возраста проводится анализ мочи на беременность.
- Известные аллергии или нежелательные реакции на варениклин
- Любое нестабильное или неконтролируемое состояние сердца, легких, почек; онкологическое, неврологическое, метаболическое или другое системное состояние, которое, по мнению исследователя, может потребовать оказания пациенту неотложной медицинской помощи в ходе указанного исследования. Указанные состояния включают, не ограничиваясь перечисленными, сердечную аритмию, гипертонию, коагулопатии, почечную недостаточность и сахарный диабет.

Отклонения от критериев включения/невключения:

Исследователь имеет право исключить из исследования любого пациента, если сочтет, что это отвечает интересам указанного пациента.

Незначительные отклонения от критериев включения/невключения должны быть представлены на рассмотрение спонсора и впоследствии

одобрены, при необходимости, на основании рекомендации медицинского наблюдателя.

О значительных отклонениях, затрагивающих безопасность/права пациентов или достоверность данных, исследователь должен немедленно сообщать в ЭСО/КЭ.

[00181] Первичный результат: Дизайн указанного исследования позволяет измерять следующие показатели, имеющие отношение к ОС-01 и выработке слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы ОС-01

[00182] Вторичный результат: Дизайн указанного исследования позволяет измерять следующие показатели, имеющие отношение к ОС-01 и выработке слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы основы
- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы ОС-01
- Продолжительность облегчения симптомов, связанного с введением одной дозы ОС-01
- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы основы
- Продолжительность облегчения симптомов, связанного с введением одной дозы основы

В совокупности указанные сравнения обеспечивают ценную информацию о безопасности и эффективности ОС-01 для повышения выработки слезной жидкости у пациентов, страдающих болезнью сухого глаза.

[00183] Первичной конечной точкой безопасности в указанном исследовании являлась оценка частоты и связи с исследуемым средством нежелательных явлений (НЯ). Приводится описательная статистика нежелательных явлений, а

также сведения о любых серьезных, неожиданных или связанных с введением лекарственного средства НЯ. В ходе исследования для обеспечения безопасности пациента квалифицированный специалист проводит мониторинг целостности носовых ходов.

[00184] Дизайн исследования: Указанное исследование представляло собой перспективное несравнительное перекрестное исследование для оценки безопасности и эффективности варениклина ОС-01 в виде 0,1% назального спрея у участников, страдающих синдромом сухого глаза от умеренной до тяжелой степени. В исследование включали и наблюдали в течение 7 дней до 30 участников.

[00185] Во время первого скринингового визита все подходящие для включения в исследование участники прекращали текущее использование искусственных слез или капель со смазывающими веществами до окончания исследования и получали однодозовые упаковки искусственной слезы без консервантов для использования в случае появления непереносимых симптомов сухости глаз. Пустые однодозовые флаконы собирали при каждом предусмотренном исследованием визите и подсчитывали. Пациентов просили не использовать искусственную слезу в пределах 30 минут до и после назального введения лекарственного средства или в пределах 2 часов до и после предусмотренного исследованием визита.

[00186] Во время второго скринингового визита/0 дня исследования тестировали отклик всех подходящих для включения в исследование участников на два состава для назального применения: ОС-01 и контроль–основу. Выработку слезной жидкости оценивали непосредственно до и после введения каждой интраназальной дозы с применением теста Ширмера по Джонсу на обоих глазах. Порядок получения каждым пациентом состава с ОС-01 и с основой определяли методом случайного выбора; идентификационные характеристики состава для назального применения маскированы и для пациентов, и для исследователя. Изменение симптомов в ответ на введение

каждого из двух указанных составов для назального применения оценивали на протяжении по меньшей мере 90 минут после оценки выработки слезной жидкости. Оценку симптомов осуществляли с использованием общепринятой модели провокационных испытаний, очков ClimaTears (ClimaTears Goggle System), изготавливаемых Biocentric Developments, LLC.

[00187] После тестирования на 0 день все пациенты получали и забирали домой флакон ОС-01 для самостоятельного введения один раз в сутки с 1 по 6 день. На 7 день пациенты возвращались в клинический центр, где повторно проводилась оценка выработки слезной жидкости и симптомов при введении каждого из составов для назального применения.

Оценка слезовыделения

[00188] Выполняли в представленном порядке следующие измерения показателей поверхности глаз и слезной пленки:

Окрашивание поверхностных тканей глаза – окрашивание роговицы с применением флуоресцеина

[00189] Оценивали окрашивание поверхностных тканей глаза с применением флуоресцеина и лиссаминового зеленого и регистрировали в виде схематического изображения 5 областей роговицы и 6 областей конъюнктивы для каждого глаза в индивидуальной регистрационной карте с применением шкалы оценивания Национального института глаза. Графическую и описательную шкалу оценки (оценки от 0 до 3) включали в индивидуальную регистрационную карту (CRF).

1. Окрашивание роговицы оценивали с применением полосок, содержащих 1,0 мг флуоресцеина натрия.

2. После смачивания конца полоски одной каплей забуференного физиологического раствора избыток жидкости резким движением стряхивали в контейнер для отходов.
3. Затем оттягивали вниз нижнее веко и плоскую верхнюю часть конца полоски аккуратно прикладывали к нижней тарзальной конъюнктиве для обеспечения введения очень малого объема красителя без индуцирования рефлекторного слезотечения.
4. Пациента просили несколько раз моргнуть естественным образом, без принудительного закрытия век, для распределения флуоресцеина.
5. После воздействия флуоресцеина на поверхность глаза в течение по меньшей мере одной минуты оценивали 5 областей роговицы с применением желтого барьерного фильтра (фильтр Враттена №12) в сочетании с кобальтовым (синим) фильтром для максимизации видимой флуоресценции. Верхнее веко слегка приподнимали для оценки всей поверхности роговицы. Для повышения контрастности располагали желтый барьерный фильтр на пути отраженного света (не на пути падающего света).

Время разрыва слезной пленки (ВРСП)

[00190] ВРСП оценивали с применением биомикроскопии с щелевой лампой в соответствии со следующими этапами:

1. Устанавливали значение кратности увеличения щелевой лампы, составляющее приблизительно 10X.
2. После введения достаточного количества флуоресцеина (предпочтительно с применением тест-полосок для пробы на БСГ) субъекта просили смотреть вперед и не моргать до получения разрешения. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо пациента.

3. Для регистрации периода времени между полным последним закрытием глаз и появлением первых растущих мицелл, соответствующим моменту образования разрыва в слезной пленке, использовали секундомер.

Примечание: В том случае, если пациент моргнул преждевременно, до искажения отраженных меток, следует попытаться продолжить исследование и зарегистрировать показатели.

4. После регистрации ВРСП пациенту разрешали свободно моргать. Необходимо было провести указанный тест второй раз для того же глаза.

5. Если показатели при первом и при втором измерении различались более чем на 2 секунды, необходимо было провести третье измерение с регистрацией показателей.

6. Затем проводили указанную процедуру с другим глазом.

7. ВРСП-тест рекомендуется проводить в помещении с температурой, составляющей приблизительно 18 С, и влажности, составляющей приблизительно 50%.

Окрашивание поверхностных тканей глаза – окрашивание конъюнктивы с применением лиссаминового зеленого

[00191] Оценку окрашивания поверхностных тканей глаза завершали окрашиванием конъюнктивы лиссаминовым зеленым.

1. Офтальмологическую тест-полоску с лиссаминовым зеленым следовало смочить забуференным физиологическим раствором и приложить к нижней тарзальной конъюнктиве. Необходимо было проследить за тем, чтобы было внесено адекватное количество красителя.

2. После воздействия на глаз лиссаминового зеленого в течение одной минуты оценивали шесть областей носовой и височной частей конъюнктивы.

3. Для оценки височной зоны следовало попросить субъекта перевести взгляд в направлении носа; для оценки носовой зоны следовало попросить субъекта перевести взгляд в сторону виска.
4. Затем указанную процедуру проводили на другом глазу.

Тест Ширмера

[00192] Во время скринингового визита №1 проводили один тест Ширмера по Джонсу для определения базальной секреции с последующим проведением теста Ширмера с назальной стимуляцией при помощи ватной палочки. Тест Ширмера по Джонсу с местным анестетиком использовали для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими этапами:

1. Местные анестезирующие капли, например, 0,5% гидрохлорид пропаракаина или его эквивалент, закапывали пациенту в оба глаза.
2. Пациента просили мягко прикрыть глаза на одну минуту.
3. После того как пациент открыл глаза и по истечении приблизительно еще одной минуты для восстановления глаз, избыток влаги с нижнего свода конъюнктивы аккуратно удаляли с помощью аппликатора с ватным наконечником.
4. Тест-полоски Ширмера (полоска фильтровальной бумаги размером 35 мм × 5 мм) помещали в каждый глаз между средней и латеральной третью нижнего века.
5. Пациента просили на протяжении тестирования при обычном освещении смотреть вперед и моргать естественным образом. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо пациента.
6. Через пять минут полоски из обоих глаз извлекали и регистрировали уровень смачивания. Полоски следует прикрепить к ИРК. Примечание: Если показатель в тесте Ширмера достигает максимального значения до наступления конечной

точки по истечении 5 минут, полоска может быть извлечена и зарегистрировано время до достижения максимального значения. При этом не следует извлекать тест-полоску из контралатерального глаза до тех пор, пока также не будет достигнуто максимальное значение до наступления конечной точки по истечении 5 минут.

7. Так как тест Ширмера проводился несколько раз, по мере необходимости следовало использовать дополнительное количество анестезирующих капель

Тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой

1. Во время скринингового визита №1 следует провести тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой. После размещения нескольких тест-полосок исследователь должен поместить ватные палочки в обе ноздри участника одновременно и с осторожностью заводить их в обе средние носовые раковины в течение приблизительно 30 секунд. После этого исследователь может просто удерживать палочки на месте, слегка нажимая, и многократно повторять тест, при необходимости прерываясь.
2. В качестве альтернативы участника можно попросить удерживать ватные палочки и многократно с осторожностью заводить их одновременно в обе носовые раковины, периодически прерываясь. Исследователь должен постоянно направлять участника для правильного выполнения указанного теста.
3. Тест-полоски Ширмера должны оставаться на месте до истечения пяти минут или достижения максимального показателя.

Оба показателя, полученные в тесте Ширмера, регистрировали и проверяли на соответствие критериям включения. Поскольку тест Ширмера проводился два раза, при необходимости следовало повторно закапать анестезирующие капли.

Тест Ширмера при применении каждого из двух назальных спреев

При применении каждого из двух назальных спреев проводили тест Ширмера по Джонсу с местным анестетиком для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими этапами:

1. Местные анестезирующие капли, например, 0,5% гидрохлорид пропаракаина или его эквивалент, необходимо было закапать участнику в оба глаза при каждом применении.
2. Участника просили мягко прикрыть глаза на одну минуту.
3. После того как участник открыл глаза и по истечении приблизительно еще одной минуты для восстановления глаз, избыток влаги с нижнего свода конъюнктивы аккуратно удаляли с помощью тупфера.
4. Тест-полоски Ширмера (полоска фильтровальной бумаги размером 35 мм × 5 мм) помещали в каждый глаз между средней и латеральной третью нижнего века.
5. Участника просили на протяжении тестирования при обычном освещении смотреть вперед и моргать естественным образом. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо участника.
6. Через пять минут полоски из обоих глаз извлекали и регистрировали уровень смачивания. Полоски следует прикрепить к ИРК.

Провокационный тест на сухость глаз и оценка симптомов

[00193] Очки ClimaTears Goggle System (Biocentric Developments, LLC) используют для уменьшения влажности в периокулярной области и индуцирования симптомов сухости глаз у пациентов. Указанная система была разработана с целью стандартизации условий тестирования в клинических исследованиях на пациентах, страдающих сухостью глаз.

[00194] Пациенты использовали очки ClimaTears непрерывно в течение периода времени до 90 минут; через каждые 5 минут на протяжении периода тестирования регистрировали симптомы с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Субъекта просили оценить симптомы сухости (одновременно для обоих глаз), поставив отражающую уровень дискомфорта вертикальную метку на горизонтальной линии. 0 соответствует «отсутствию сухости», а 5 соответствует «максимальной сухости». Длина оценочной шкалы составляет 100 мм.

Сухость глаз характеризуется множеством симптомов, включающих сухость, ощущение липкости, жжение, ощущение инородного тела, зуд, размытость зрения, чувствительность к свету и боль. Пожалуйста, оцените тяжесть текущих симптомов «сухости» (без оценки других симптомов), проведя вертикальную черту через линию ниже:



0

1

2

3

4

5

Симптомы отсутствуют

Тяжелые симптомы

[00195] На 0 день пациенты начинали носить очки; при этом проводился мониторинг до получения оценки симптомов у пациента, соответствующей 45 мм или более, в двух последовательных измерениях; в этот момент, через 2,5 минуты после проведения указанных двух последовательных измерений с результатом 45 мм, пациентам вводили в результате случайного выбора дозу либо назального спрея ОС-01, либо контрольного назального спрея. Симптомы продолжали отслеживать до повторного получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях; в этот

момент пациенту интраназально вводили вторую дозу другого тестируемого средства, которое не вводили ему в начале. После назального введения второй дозы симптомы продолжали отслеживать до получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях. В этот момент очки снимали и заканчивали тестирование. Продолжающееся тестирование прекращали по истечении 90 минут воздействия среды, обеспечиваемой очками. В конце указанного периода каждого пациента просили решить, какой из назальных спреев обеспечивал более выраженное облегчение симптомов сухости глаз.

[00196] На 7 день пациенты начинали носить очки; при этом проводился мониторинг до получения оценки симптомов у пациента, соответствующей 45 мм или более, в двух последовательных измерениях; в этот момент пациентам вводят дозу назального спрея ОС-01. Симптомы продолжали отслеживать до повторного получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях; в этот момент очки снимали и заканчивали тестирование. Продолжающееся тестирование прекращали по истечении 90 минут воздействия среды, обеспечиваемой очками.

[00197] Для пациентов, у которых исходная оценка симптомов в начале исследования превышала показатель, соответствующий 45 мм, пороговое значение для начала лечения было равно указанной исходной оценке; соответственно, лечение у них начинали после получения в двух последовательных измерениях оценки симптомов, равной указанному значению или превышающей указанное значение.

[00198] Инструкции (приведены выше и выделены жирным шрифтом) зачитывали пациенту до начала тестирования и до регистрации показателей симптомов, непосредственно после введения какого-либо назального спрея.

[00199] Результаты оценки показателей слезной пленки и симптомов сухости глаз: Выработка слезной жидкости у пациентов, получающих ОС-01, статистически значимо увеличивалась по сравнению как с исходными

значениями, так и со значениями при введении плацебо (фиг. 1). Кроме того, сообщаемые пациентами симптомы сухости глаз также уменьшались у пациентов, получающих ОС-01, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (фиг. 2).

Пример 1b: Клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности назального введения агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов цитизина для лечения болезни сухого глаза (БСГ)

[00200] Цель: В указанном исследовании оценивали применение назального спрея, содержащего 0,1% цитизина (ОС-02), для лечения БСГ от умеренной до тяжелой степени у взрослых пациентов. В указанном исследовании изучали безопасность и эффективность применения ОС-02 для индуцирования выработки слезной жидкости и уменьшения симптомов БСГ.

[00201] Пациенты: В соответствии с представленными ниже критериями включения и невключения всего было включено 30 участников, страдающих сухостью глаз от умеренной до тяжелой степени.

[00202] Критерии:

Критерии включения:

- Мужчины и женщины возрастом старше 18 лет
- Готовность подписать информированное согласие и предполагаемая способность к соблюдению требований протокола исследования
- Показатель в тесте Ширмера на определение продукции слезной жидкости (с местной анестезией) во время первого скринингового визита, составляющий ≤ 10 мм/5 мин по меньшей мере для одного глаза;
- Показатель в тесте Ширмера (с местной анестезией при назальной стимуляции с использованием ватной палочки) во время первого скринингового визита, по меньшей мере на 7 мм превышающий значения при отсутствии стимуляции по меньшей мере для одного глаза;

- Исходный индекс поражения поверхности глаз, составляющий по меньшей мере 23, при наличии не более чем 3 ответов «не применимо» во время первого скринингового визита
- Нормальная анатомия век / ресниц, функции мигания и закрытия глаз

Критерии невключения:

- Хроническое или рецидивирующее носовое кровотечение
- Употребление табачной или никотинсодержащей продукции (сигареты, сигары, электронные сигареты) в течение последнего 1 года
- Нарушения свертываемости крови, которые могут приводить к усилению кровотечения, такие как гемофилия и тромбоцитопения
- Новообразование или значительная травма слезных желез, носа или пазух носа; предшествующее проведение хирургических процедур или абляции на слезных железах, в носу или пазухах носа, приведших к денервации железы или носовых ходов, о чем свидетельствует отсутствие ответа на назальную стимуляцию с использованием ватной палочки.
- Тяжелая обструкция носовых дыхательных путей (например, значительное искривление перегородки носа или гипертрофия нижней носовой раковины)
- Офтальмологическая операция (например, рефракционная хирургическая операция или хирургическая операция по удалению катаракты) на любом из глаз в течение 3 месяцев перед первым скрининговым визитом;
- Системное состояние или заболевание, не стабилизированное или сочтенное исследователем несовместимым с участием в указанном исследовании (например, текущая системная инфекция, неконтролируемое аутоиммунное заболевание, неконтролируемое иммунодефицитное заболевание, инфаркт миокарда в анамнезе, неконтролируемая гипертония и т.п.) или с частыми измерениями, необходимыми для указанного исследования

- Наличие в анамнезе или наличие на текущий момент какого-либо расстройства или состояния любого глаза, которое, предположительно, может влиять на интерпретацию результатов исследования или ставить под угрозу безопасность пациента, такого как значительное рубцевание роговицы или конъюнктивы, птеригий или узелковая пингвекула; текущая(ее) инфекция глаз или воспаление глаз, не связанная(ое) с сухостью глаз; клинически значимая передняя (эпителиальная) дистрофия базальной мембраны роговицы или иная клинически значимая дистрофия или дегенерация роговицы; клинически значимый блефарит; герпетическая инфекция глаз и т.п.
- Известная гиперчувствительность к любым из используемых для процедур агентов или материалов исследуемого лекарственного средства, вступающих в контакт со слизистыми оболочками носа.
- Активная или неконтролируемая тяжелая системная аллергия, хроническая сезонная аллергия, ринит или синусит, требующие лечения (т.е. применения антигистаминных средств, противозастойных веществ, стероидов для перорального или аэрозольного введения) на момент первоначального скрининга
- Текущий прием какого-либо медикамента, вызывающего, по имеющимся данным, сухость глаз (например, циклоспорина, антигистаминных средств, трициклических антидепрессантов, анксиолитиков, антиму斯卡риновых средств, бета-блокаторов, диуретиков, фенотиазинов, стероидов и т.п.), не применявшегося в рамках стабильной схемы дозирования на протяжении 30 дней до первого скринингового визита
- Рассасывающиеся окклюдеры слезных точек (участники с силиконовыми окклюдерами или постоянной окклюзией слезных точек подходят для включения в исследование)
- Активное использование контактных линз, не приостановленное по меньшей мере за 7 дней до первого скринингового визита и до окончания исследования

- Участие в каком-либо клиническом исследовании нового активного вещества или нового устройства в течение предшествующих 3 месяцев
- Беременные, планирующие беременность или кормящие на момент включения в исследование женщины. У женщин детородного возраста проводится анализ мочи на беременность.
- Известные аллергические реакции или нежелательные реакции на цитизин
- Любое нестабильное или неконтролируемое состояние сердца, легких, почек; онкологическое, неврологическое, метаболическое или другое системное состояние, которое, по мнению исследователя, может потребовать оказания пациенту неотложной медицинской помощи в ходе указанного исследования. Указанные состояния включают, не ограничиваясь перечисленными, сердечную аритмию, гипертонию, коагулопатии, почечную недостаточность и сахарный диабет.

Отклонения от критериев включения/невключения:

Исследователь имеет право исключить из исследования любого пациента, если сочтет, что это отвечает интересам указанного пациента.

Незначительные отклонения от критериев включения/невключения должны быть представлены на рассмотрение спонсора и впоследствии одобрены, при необходимости, на основании рекомендации медицинского наблюдателя.

О значительных отклонениях, затрагивающих безопасность/права пациентов или достоверность данных, исследователь должен немедленно сообщать в ЭСО/КЭ.

[00203] Первичный результат: Дизайн указанного исследования позволяет измерять следующие показатели, имеющие отношение к ОС-02 и выработке слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы ОС-02

[00204] Вторичный результат: Дизайн указанного исследования позволяет измерять следующие показатели, имеющие отношение к ОС-02 и выработке слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы основы
- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы ОС-02
- Продолжительность облегчения симптомов, связанного с введением одной дозы ОС-02
- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы основы
- Продолжительность облегчения симптомов, связанного с введением одной дозы основы

В совокупности указанные сравнения обеспечивают ценную информацию о безопасности и эффективности ОС-02 для повышения выработки слезной жидкости у пациентов, страдающих болезнью сухого глаза.

[00205] Первичной конечной точкой безопасности в указанном исследовании являлась оценка частоты и связи с исследуемым средством нежелательных явлений (НЯ). Приводится описательная статистика нежелательных явлений, а также сведения о любых серьезных, неожиданных или связанных с введением лекарственного средства НЯ. В ходе исследования для обеспечения безопасности пациента квалифицированный специалист проводил мониторинг целостности носовых ходов.

[00206] Дизайн исследования: Указанное исследование представляло собой перспективное несравнительное перекрестное исследование для оценки безопасности и эффективности назального спрея ОС-02, содержащего 0,1% цитизина, у участников, страдающих синдромом сухого глаза от умеренной до

тяжелой степени. В исследование включали и наблюдали в течение 7 дней до 30 участников.

[00207] Во время первого скринингового визита все подходящие для включения в исследование участники прекращали текущее использование искусственных слез или капель со смазывающими веществами до окончания исследования и получали однодозовые упаковки искусственной слезы без консервантов для использования в случае появления непереносимых симптомов сухости глаз. Пустые однодозовые флаконы собирали при каждом предусмотренном исследованием визите и подсчитывали. Пациентов просили не использовать искусственную слезу в пределах 30 минут до и после назального введения лекарственного средства или в пределах 2 часов до и после предусмотренного исследованием визита.

[00208] Во время второго скринингового визита/0 дня исследования тестировали отклик всех подходящих для включения в исследование участников на два состава для назального применения: ОС-02 и контроль–основу. Выработку слезной жидкости оценивали непосредственно до и после введения каждой интраназальной дозы с применением теста Ширмера по Джонсу на обоих глазах. Порядок получения каждым пациентом состава с ОС-02 и с основой определяли методом случайного выбора; идентификационные характеристики состава для назального применения маскированы и для пациентов, и для исследователя. Изменение симптомов в ответ на введение каждого из двух указанных составов для назального применения оценивали на протяжении по меньшей мере 90 минут после оценки выработки слезной жидкости. Оценку симптомов осуществляли с использованием общепринятой модели провокационных испытаний, очков ClimaTears (ClimaTears Goggle System), изготавливаемые Biocentric Developments, LLC.

[00209] После тестирования на 0 день все пациенты получали и забирали домой флакон ОС-02 для самостоятельного введения один раз в сутки с 1 по 6 день. На 7 день пациенты возвращались в клинический центр, где повторно проводилась

оценка выработки слезной жидкости и симптомов при введении каждого из составов для назального применения.

Оценка слезовыделения

[00210] Выполняли в представленном порядке следующие измерения показателей поверхности глаз и слезной пленки:

Окрашивание поверхностных тканей глаза – окрашивание роговицы с применением флуоресцеина

[00211] Оценивали окрашивание поверхностных тканей глаза с применением флуоресцеина и лиссаминового зеленого и регистрировали в виде схематического изображения 5 областей роговицы и 6 областей конъюнктивы для каждого глаза в индивидуальной регистрационной карте с применением шкалы оценивания Национального института глаза. Графическую и описательную шкалу оценки (оценки от 0 до 3) включали в индивидуальную регистрационную карту (CRF).

1. Окрашивание роговицы оценивали с применением полосок, содержащих 1,0 мг флуоресцеина натрия.
2. После смачивания конца полоски одной каплей забуференного физиологического раствора избыток жидкости резким движением стряхивали в контейнер для отходов.
3. Затем оттягивали вниз нижнее веко и плоскую верхнюю часть конца полоски аккуратно прикладывали к нижней тарзальной конъюнктиве для обеспечения введения очень малого объема красителя без индуцирования рефлексного слезотечения.
4. Пациента просили несколько раз моргнуть естественным образом, без принудительного закрытия век, для распределения флуоресцеина.

5. После воздействия флуоресцеина на поверхность глаза в течение по меньшей мере одной минуты оценивали 5 областей роговицы с применением желтого барьерного фильтра (фильтр Враттена №12) в сочетании с кобальтовым (синим) фильтром для максимизации видимой флуоресценции. Верхнее веко слегка приподнимали для оценки всей поверхности роговицы. Для повышения контрастности располагали желтый барьерный фильтр на пути отраженного света (не на пути падающего света).

Время разрыва слезной пленки (ВРСП)

[00212] ВРСП оценивали с применением биомикроскопии с щелевой лампой в соответствии со следующими этапами:

1. Устанавливали значение кратности увеличения щелевой лампы, составляющее приблизительно 10X.
2. После введения достаточного количества флуоресцеина (предпочтительно с применением тест-полосок для пробы на БСГ) субъекта просили смотреть вперед и не моргать до получения разрешения. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо пациента.
3. Для регистрации периода времени между полным последним закрытием глаз и появлением первых растущих мицелл, соответствующим моменту образования разрыва в слезной пленке, использовали секундомер.

Примечание: В том случае, если пациент моргнул преждевременно, до искажения отраженных меток, следовало попытаться продолжить исследование и зарегистрировать показатели.

4. После регистрации ВРСП пациенту разрешали свободно моргать. Необходимо было провести указанный тест второй раз для того же глаза.

5. Если показатели при первом и при втором измерении различались более чем на 2 секунды, необходимо было провести третье измерение с регистрацией показателей.
6. Затем проводили указанную процедуру с другим глазом.
7. ВРСП-тест рекомендуется проводить в помещении с температурой, составляющей приблизительно 18 С, и влажности, составляющей приблизительно 50%.

Окрашивание поверхностных тканей глаза – окрашивание конъюнктивы с применением лиссаминового зеленого

[00213] Оценку окрашивания поверхностных тканей глаза завершали окрашиванием конъюнктивы лиссаминовым зеленым.

1. Офтальмологическую тест-полоску с лиссаминовым зеленым следовало смочить забуференным физиологическим раствором и приложить к нижней тарзальной конъюнктиве. Необходимо было проследить за тем, чтобы было внесено адекватное количество красителя.
2. После воздействия на глаз лиссаминового зеленого в течение одной минуты оценивали шесть областей носовой и височной частей конъюнктивы.
3. Для оценки височной зоны следовало попросить субъекта перевести взгляд в направлении носа; для оценки носовой зоны следовало попросить субъекта перевести взгляд в сторону виска.
4. Затем указанную процедуру проводили на другом глазу.

Тест Ширмера

[00214] Во время скринингового визита №1 проводили один тест Ширмера по Джонсу для определения базальной секреции с последующим проведением теста Ширмера с назальной стимуляцией при помощи ватной палочки. Тест Ширмера

по Джонсу с местным анестетиком использовали для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими этапами:

1. Местные анестезирующие капли, например, 0,5% пропаракаина гидрохлорида или его эквивалент, закапывали пациенту в оба глаза.
2. Пациента просили мягко прикрыть глаза на одну минуту.
3. После того как пациент открыл глаза и по истечении приблизительно еще одной минуты для восстановления глаз избыток влаги с нижнего свода конъюнктивы аккуратно удаляли с помощью аппликатора с ватным наконечником.
4. Тест-полоски Ширмера (полоска фильтровальной бумаги размером 35 мм × 5 мм) помещали в каждый глаз между средней и латеральной третью нижнего века.
5. Пациента просили на протяжении тестирования при обычном освещении смотреть вперед и моргать естественным образом. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо пациента.
6. Через пять минут полоски из обоих глаз извлекали и регистрировали уровень смачивания. Полоски следует прикрепить к ИРК. Примечание: Если показатель в тесте Ширмера достигает максимального значения до наступления конечной точки по истечении 5 минут, полоска может быть извлечена и зарегистрировано время до достижения максимального значения. При этом не следует извлекать тест-полоску из контралатерального глаза до тех пор, пока также не будет достигнуто максимальное значение до наступления конечной точки по истечении 5 минут.
7. Так как тест Ширмера проводился несколько раз, по мере необходимости следовало использовать дополнительное количество анестезирующих капель

Тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой

1. Во время скринингового визита №1 следовало провести тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой. После размещения нескольких тест-полосок исследователь должен поместить ватные палочки в обе ноздри участника одновременно и с осторожностью заводить их в обе средние носовые раковины в течение приблизительно 30 секунд. После этого исследователь может просто удерживать палочки на месте, слегка нажимая, и многократно повторять тест, при необходимости прерываясь.
2. В качестве альтернативы участника можно попросить удерживать ватные палочки и многократно с осторожностью заводить их одновременно в обе носовые раковины, периодически прерываясь. Исследователь должен постоянно направлять участника для правильного выполнения указанного теста.
3. Тест-полоски Ширмера должны оставаться на месте до истечения пяти минут или достижения максимального показателя.

Оба показателя, полученные в тесте Ширмера, регистрировали и проверяли на соответствие критериям включения. Поскольку тест Ширмера проводился два раза, при необходимости следовало повторно закапать анестезирующие капли.

Тест Ширмера при применении каждого из двух назальных спреев

При применении каждого из двух назальных спреев проводили тест Ширмера по Джонсу с местным анестетиком для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими этапами:

1. Местные анестезирующие капли, например, 0,5% гидрохлорид пропаракаина или его эквивалент, следовало закапать участнику в оба глаза при каждом применении.
2. Участника просили мягко прикрыть глаза на одну минуту.

3. После того как участник открыл глаза и по истечении приблизительно еще одной минуты для восстановления глаз, избыток влаги с нижнего свода конъюнктивы аккуратно удаляли с помощью тупфера.
4. Тест-полоски Ширмера (полоска фильтровальной бумаги размером 35 мм × 5 мм) помещали в каждый глаз между средней и латеральной третью нижнего века.
5. Участника просили на протяжении тестирования при обычном освещении смотреть вперед и моргать естественным образом. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо участника.
6. Через пять минут полоски из обоих глаз извлекали и регистрировали уровень смачивания. Полоски следовало прикрепить к ИРК.

Провокационный тест на сухость глаз и оценка симптомов

[00215] Очки ClimaTears Goggle System (Biocentric Developments, LLC) используют для уменьшения влажности в периокулярной области и индуцирования симптомов сухости глаз у пациентов. Указанная система была разработана с целью стандартизации условий тестирования в клинических исследованиях на пациентах, страдающих сухостью глаз.

[00216] Пациенты использовали очки ClimaTears непрерывно в течение периода времени до 90 минут; через каждые 5 минут на протяжении периода тестирования регистрировали симптомы с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Субъекта просили оценить симптомы сухости (одновременно для обоих глаз), поставив отражающую уровень дискомфорта вертикальную метку на горизонтальной линии. 0 соответствует «отсутствию сухости», а 5 соответствует «максимальной сухости». Длина оценочной шкалы составляет 100 мм.

Сухость глаз характеризуется множеством симптомов, включающих сухость, ощущение липкости, жжение, ощущение инородного тела, зуд, размытость зрения, чувствительность к свету и боль. Пожалуйста, оцените тяжесть текущих симптомов «сухости» (без оценки других симптомов), проведя вертикальную черту через линию ниже:



0

1

2

3

4

5

Симптомы отсутствуют

Тяжелые симптомы

[00217] На 0 день пациенты начинали носить очки; при этом проводился мониторинг до получения оценки симптомов у пациента, соответствующей 45 мм или более, в двух последовательных измерениях; в этот момент пациентам вводили в результате случайного выбора дозу назального спрея ОС-02 либо контрольного назального спрея, через 2,5 минуты после проведения указанных двух последовательных измерений с результатом 45 мм. Симптомы продолжали отслеживать до повторного получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях; в этот момент пациенту интраназально вводили вторую дозу другого тестируемого средства, которое не вводили ему в начале. После назального введения второй дозы симптомы продолжали отслеживать до получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях. В этот момент очки снимали и заканчивали тестирование. Продолжающееся тестирование прекращали по истечении 90 минут воздействия среды, обеспечиваемой очками. В конце указанного периода каждого пациента просили решить, какой из назальных спреев обеспечивал более выраженное облегчение симптомов сухости глаз.

[00218] На 7 день пациенты начинали носить очки; при этом проводился мониторинг до получения оценки симптомов у пациента, соответствующей 45 мм или более, в двух последовательных измерениях; в этот момент пациентам вводили дозу назального спрея ОС-02. Симптомы продолжали отслеживать до повторного получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях; в этот момент очки снимали и заканчивали тестирование. Продолжающееся тестирование прекращали по истечении 90 минут воздействия среды, обеспечиваемой очками.

[00219] Для пациентов, у которых исходная оценка симптомов в начале исследования превышала показатель, соответствующий 45 мм, пороговое значение для начала лечения было равно указанной исходной оценке; соответственно, лечение у них начинали после получения в двух последовательных измерениях оценки симптомов, равной указанному значению или превышающей указанное значение.

[00220] Инструкции (приведены выше и выделены жирным шрифтом) зачитывали пациенту до начала тестирования и до регистрации показателей симптомов, непосредственно после введения какого-либо назального спрея.

Пример 1с: Клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности назального введения агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов эпibatидина для лечения болезни сухого глаза (БСГ)

[00221] **Цель:** В указанном исследовании оценивали применение назального спрея, содержащего 0,1% эпibatидина (ОС-03), для лечения БСГ от умеренной до тяжелой степени у взрослых пациентов. В указанном исследовании изучали безопасность и эффективность применения ОС-03 для индуцирования выработки слезной жидкости и уменьшения симптомов БСГ.

[00222] Пациенты: В соответствии с представленными ниже критериями включения и невключения всего было включено 30 участников, страдающих сухостью глаз от умеренной до тяжелой степени.

[00223] Критерии:

Критерии включения:

- Мужчины и женщины возрастом старше 18 лет
- Готовность подписать информированное согласие и предполагаемая способность к соблюдению требований протокола исследования
- Показатель в тесте Ширмера на определение продукции слезной жидкости (с местной анестезией) во время первого скринингового визита, составляющий ≤ 10 мм/5 мин по меньшей мере для одного глаза;
- Показатель в тесте Ширмера (с местной анестезией при назальной стимуляции с использованием ватной палочки) во время первого скринингового визита, по меньшей мере на 7 мм превышающий значения при отсутствии стимуляции по меньшей мере для одного глаза;
- Исходный индекс поражения поверхности глаз, составляющий по меньшей мере 23, при наличии не более чем 3 ответов «не применимо» во время первого скринингового визита
- Нормальная анатомия век / ресниц, функции мигания и закрытия глаз

Критерии невключения:

- Хроническое или рецидивирующее носовое кровотечение
- Употребление табачной или никотинсодержащей продукции (сигареты, сигары, электронные сигареты) в течение последнего 1 года
- Нарушения свертываемости крови, которые могут приводить к усилению кровотечения, такие как гемофилия и тромбоцитопения
- Новообразование или значительная травма слезных желез, носа или пазух носа; предшествующее проведение хирургических процедур или абляции на слезных железах, в носу или пазухах носа, приведших к

денервации железы или носовых ходов, о чем свидетельствует отсутствие ответа на назальную стимуляцию с использованием ватной палочки.

- Тяжелая обструкция носовых дыхательных путей (например, значительное искривление перегородки носа или гипертрофия нижней носовой раковины)
- Офтальмологическая операция (например, рефракционная хирургическая операция или хирургическая операция по удалению катаракты) на любом из глаз в течение 3 месяцев перед первым скрининговым визитом;
- Системное состояние или заболевание, не стабилизированное или сочтенное исследователем несовместимым с участием в указанном исследовании (например, текущая системная инфекция, неконтролируемое аутоиммунное заболевание, неконтролируемое иммунодефицитное заболевание, инфаркт миокарда в анамнезе, неконтролируемая гипертония и т.п.) или с частыми измерениями, необходимыми для указанного исследования
- Наличие в анамнезе или наличие на текущий момент какого-либо расстройства или состояния любого глаза, которое, предположительно, может влиять на интерпретацию результатов исследования или ставить под угрозу безопасность пациента, такого как значительное рубцевание роговицы или конъюнктивы, птеригий или узелковая пингвекула; текущая(ее) инфекция глаз или воспаление глаз, не связанная(ое) с сухостью глаз; клинически значимая передняя (эпителиальная) дистрофия базальной мембраны роговицы или иная клинически значимая дистрофия или дегенерация роговицы; клинически значимый блефарит; герпетическая инфекция глаз и т.п.
- Известная гиперчувствительность к любым из используемых для процедур агентов или материалов исследуемого лекарственного средства, вступающих в контакт со слизистыми оболочками носа.
- Активная или неконтролируемая тяжелая системная аллергия, хроническая сезонная аллергия, ринит или синусит, требующие лечения

(т.е. применения антигистаминных средств, противозастойных веществ, стероидов для перорального или аэрозольного введения) на момент первоначального скрининга

- Текущий прием какого-либо медикамента, вызывающего, по имеющимся данным, сухость глаз (например, циклоспорина, антигистаминных средств, трициклических антидепрессантов, анксиолитиков, антимускариновых средств, бета-блокаторов, диуретиков, фенотиазинов, стероидов и т.п.), не применявшегося в рамках стабильной схемы дозирования на протяжении 30 дней до первого скринингового визита
- Рассасывающиеся окклюдеры слезных точек (участники с силиконовыми окклюдерами или постоянной окклюзией слезных точек подходят для включения в исследование)
- Активное использование контактных линз, не приостановленное по меньшей мере за 7 дней до первого скринингового визита и до окончания исследования
- Участие в каком-либо клиническом исследовании нового активного вещества или нового устройства в течение предшествующих 3 месяцев
- Беременные, планирующие беременность или кормящие на момент включения в исследование женщины. У женщин детородного возраста проводится анализ мочи на беременность.
- Известные аллергии или нежелательные реакции на эпибатидин
- Любое нестабильное или неконтролируемое состояние сердца, легких, почек; онкологическое, неврологическое, метаболическое или другое системное состояние, которое, по мнению исследователя, может потребовать оказания пациенту неотложной медицинской помощи в ходе указанного исследования. Указанные состояния включают, не ограничиваясь перечисленными, сердечную аритмию, гипертонию, коагулопатии, почечную недостаточность и сахарный диабет.

Отклонения от критериев включения/невключения:

Исследователь имеет право исключить из исследования любого пациента, если сочтет, что это отвечает интересам указанного пациента.

Незначительные отклонения от критериев включения/невключения должны быть представлены на рассмотрение спонсора и впоследствии одобрены, при необходимости, на основании рекомендации медицинского наблюдателя.

О значительных отклонениях, затрагивающих безопасность/права пациентов или достоверность данных, исследователь должен немедленно сообщать в ЭСО/КЭ.

[00224] Первичный результат: Дизайн указанного исследования позволяет измерять следующие показатели, имеющие отношение к ОС-03 и выработке слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы ОС-03

[00225] Вторичный результат: Дизайн указанного исследования позволяет измерять следующие показатели, имеющие отношение к ОС-03 и выработке слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы основы
- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы ОС-03
- Продолжительность облегчения симптомов, связанного с введением одной дозы ОС-03
- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы основы
- Продолжительность облегчения симптомов, связанного с введением одной дозы основы

В совокупности указанные сравнения обеспечивают ценную информацию о безопасности и эффективности ОС-03 для повышения выработки слезной жидкости у пациентов, страдающих болезнью сухого глаза.

[00226] Первичной конечной точкой безопасности в указанном исследовании являлась оценка частоты и связи с исследуемым средством нежелательных явлений (НЯ). Приводится описательная статистика нежелательных явлений, а также сведения о любых серьезных, неожиданных или связанных с введением лекарственного средства НЯ. В ходе исследования для обеспечения безопасности пациента квалифицированный специалист проводил мониторинг целостности носовых ходов.

[00227] **Дизайн исследования:** Указанное исследование представляло собой перспективное несравнительное перекрестное исследование для оценки безопасности и эффективности назального спрея ОС-03, содержащего 0,1% эпибатидина, у участников, страдающих синдромом сухого глаза от умеренной до тяжелой степени. В исследование включали и наблюдали в течение 7 дней до 30 участников.

[00228] Во время первого скринингового визита все подходящие для включения в исследование участники прекращали текущее использование искусственных слез или капель со смазывающими веществами до окончания исследования и получали однодозовые упаковки искусственной слезы без консервантов для использования в случае появления непереносимых симптомов сухости глаз. Пустые однодозовые флаконы собирали при каждом предусмотренном исследованием визите и подсчитывали. Пациентов просили не использовать искусственную слезу в пределах 30 минут до и после назального введения лекарственного средства или в пределах 2 часов до и после предусмотренного исследованием визита.

[00229] Во время второго скринингового визита/0 дня исследования тестировали отклик всех подходящих для включения в исследование участников на два состава для назального применения: ОС-03 и контроль–основу. Выработку слезной жидкости оценивали непосредственно до и после введения каждой интраназальной дозы с применением теста Ширмера по Джонсу на обоих глазах. Порядок получения каждым пациентом состава с ОС-03 и с

основой определяли методом случайного выбора; идентификационные характеристики состава для назального применения маскированы и для пациентов, и для исследователя. Изменение симптомов в ответ на введение каждого из двух указанных составов для назального применения оценивали на протяжении по меньшей мере 90 минут после оценки выработки слезной жидкости. Оценку симптомов осуществляли с использованием общепринятой модели провокационных испытаний, очков ClimaTears (ClimaTears Goggle System), изготавливаемые Biocentric Developments, LLC.

[00230] После тестирования на 0 день все пациенты получали и забирали домой флакон ОС-03 для самостоятельного введения один раз в сутки с 1 по 6 день. На 7 день пациенты возвращались в клинический центр, где повторно проводилась оценка выработки слезной жидкости и симптомов при введении каждого из составов для назального применения.

Оценка слезовыделения

[00231] Выполняли в представленном порядке следующие измерения показателей поверхности глаз и слезной пленки:

Окрашивание поверхностных тканей глаза – окрашивание роговицы с применением флуоресцеина

[00232] Оценивали окрашивание поверхностных тканей глаза с применением флуоресцеина и лиссаминового зеленого и регистрировали в виде схематического изображения 5 областей роговицы и 6 областей конъюнктивы для каждого глаза в индивидуальной регистрационной карте с применением шкалы оценивания Национального института глаза. Графическую и описательную шкалу оценки (оценки от 0 до 3) включали в индивидуальную регистрационную карту (CRF).

1. Окрашивание роговицы оценивали с применением полосок, содержащих 1,0 мг флуоресцеина натрия.

2. После смачивания конца полоски одной каплей забуференного физиологического раствора избыток жидкости резким движением стряхивали в контейнер для отходов.
3. Затем оттягивали вниз нижнее веко и плоскую верхнюю часть конца полоски аккуратно прикладывали к нижней тарзальной конъюнктиве для обеспечения введения очень малого объема красителя без индуцирования рефлекторного слезотечения.
4. Пациента просили несколько раз моргнуть естественным образом, без принудительного закрытия век, для распределения флуоресцеина.
5. После воздействия флуоресцеина на поверхность глаза в течение по меньшей мере одной минуты оценивали 5 областей роговицы с применением желтого барьерного фильтра (фильтр Враттена №12) в сочетании с кобальтовым (синим) фильтром для максимизации видимой флуоресценции. Верхнее веко слегка приподнимали для оценки всей поверхности роговицы. Для повышения контрастности располагали желтый барьерный фильтр на пути отраженного света (не на пути падающего света).

Время разрыва слезной пленки (ВРСП)

[00233] ВРСП оценивали с применением биомикроскопии с щелевой лампой в соответствии со следующими этапами:

1. Устанавливали значение кратности увеличения щелевой лампы, составляющее приблизительно 10X.
2. После введения достаточного количества флуоресцеина (предпочтительно с применением тест-полосок для пробы на БСГ) субъекта просили смотреть вперед и не моргать до получения разрешения. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо пациента.

3. Для регистрации периода времени между полным последним закрытием глаз и появлением первых растущих мицелл, соответствующим моменту образования разрыва в слезной пленке, использовали секундомер.

Примечание: В том случае, если пациент моргнул преждевременно, до искажения отраженных меток, следовало попытаться продолжить исследование и зарегистрировать показатели.

4. После регистрации ВРСП пациенту разрешали свободно моргать. Необходимо провести указанный тест второй раз для того же глаза.

5. Если показатели при первом и при втором измерении различались более чем на 2 секунды, необходимо было провести третье измерение с регистрацией показателей.

6. Затем проводили указанную процедуру с другим глазом.

7. ВРСП-тест рекомендуется проводить в помещении с температурой, составляющей приблизительно 18 С, и влажности, составляющей приблизительно 50%.

Окрашивание поверхностных тканей глаза – окрашивание конъюнктивы с применением лиссаминового зеленого

[00234] Оценку окрашивания поверхностных тканей глаза завершали окрашиванием конъюнктивы лиссаминовым зеленым.

1. Офтальмологическую тест-полоску с лиссаминовым зеленым следовало смочить забуференным физиологическим раствором и приложить к нижней тарзальной конъюнктиве. Необходимо было проследить за тем, чтобы было внесено адекватное количество красителя.

2. После воздействия на глаз лиссаминового зеленого в течение одной минуты оценивали шесть областей носовой и височной частей конъюнктивы.

3. Для оценки височной зоны следовало попросить субъекта перевести взгляд в направлении носа; для оценки носовой зоны следовало попросить субъекта перевести взгляд в сторону виска.
4. Затем указанную процедуру проводили на другом глазу.

Тест Ширмера

[00235] Во время скринингового визита №1 проводили один тест Ширмера по Джонсу для определения базальной секреции с последующим проведением теста Ширмера с назальной стимуляцией при помощи ватной палочки. Тест Ширмера по Джонсу с местным анестетиком использовали для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими этапами:

1. Местные анестезирующие капли, например, 0,5% гидрохлорид пропаракаина или его эквивалент, закапывали пациенту в оба глаза.
2. Пациента просили мягко прикрыть глаза на одну минуту.
3. После того как пациент открыл глаза и по истечении приблизительно еще одной минуты для восстановления глаз, избыток влаги с нижнего свода конъюнктивы аккуратно удаляли с помощью аппликатора с ватным наконечником.
4. Тест-полоски Ширмера (полоска фильтровальной бумаги размером 35 мм × 5 мм) помещали в каждый глаз между средней и латеральной третью нижнего века.
5. Пациента просили на протяжении тестирования при обычном освещении смотреть вперед и моргать естественным образом. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо пациента.
6. Через пять минут полоски из обоих глаз извлекали и регистрировали уровень смачивания. Полоски следовало прикрепить к ИРК. Примечание: Если показатель в тесте Ширмера достигает максимального значения до наступления

конечной точки по истечении 5 минут, полоска может быть извлечена и зарегистрировано время до достижения максимального значения. При этом не следует извлекать тест-полоску из контралатерального глаза до тех пор, пока также не будет достигнуто максимальное значение до наступления конечной точки по истечении 5 минут.

7. Так как тест Ширмера проводился несколько раз, по мере необходимости следовало использовать дополнительное количество анестезирующих капель

Тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой

1. Во время скринингового визита №1 следовало провести тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой. После размещения нескольких тест-полосок исследователь должен поместить ватные палочки в обе ноздри участника одновременно и с осторожностью заводить их в обе средние носовые раковины в течение приблизительно 30 секунд. После этого исследователь может просто удерживать палочки на месте, слегка нажимая, и многократно повторять тест, при необходимости прерываясь.
2. В качестве альтернативы участника можно попросить удерживать ватные палочки и многократно с осторожностью заводить их одновременно в обе носовые раковины, периодически прерываясь. Исследователь должен постоянно направлять участника для правильного выполнения указанного теста.
3. Тест-полоски Ширмера должны оставаться на месте до истечения пяти минут или достижения максимального показателя.

Оба показателя, полученные в тесте Ширмера, регистрировали и проверяли на соответствие критериям включения. Поскольку тест Ширмера проводился два раза, при необходимости следовало повторно закапать анестезирующие капли.

Тест Ширмера при применении каждого из двух назальных спреев

При применении каждого из двух назальных спреев проводили тест Ширмера по Джонсу с местным анестетиком для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими этапами:

1. Местные анестезирующие капли, например, 0,5% гидрохлорид пропаракаина или его эквивалент, следовало закапать участнику в оба глаза при каждом применении.
2. Участника просили мягко прикрыть глаза на одну минуту.
3. После того как участник открыл глаза и по истечении приблизительно еще одной минуты для восстановления глаз, избыток влаги с нижнего свода конъюнктивы аккуратно удаляли с помощью тупфера.
4. Тест-полоски Ширмера (полоска фильтровальной бумаги размером 35 мм × 5 мм) помещали в каждый глаз между средней и латеральной третью нижнего века.
5. Участника просили на протяжении тестирования при обычном освещении смотреть вперед и моргать естественным образом. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо участника.
6. Через пять минут полоски из обоих глаз извлекали и регистрировали уровень смачивания. Полоски следовало прикрепить к ИРК.

Провокационный тест на сухость глаз и оценка симптомов

[00236] Очки ClimaTears Goggle System (Biocentric Developments, LLC) используют для уменьшения влажности в периокулярной области и индуцирования симптомов сухости глаз у пациентов. Указанная система была разработана с целью стандартизации условий тестирования в клинических исследованиях на пациентах, страдающих сухостью глаз.

[00237] Пациенты использовали очки ClimaTears непрерывно в течение периода времени до 90 минут; через каждые 5 минут на протяжении периода тестирования регистрировали симптомы с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Субъекта просили оценить симптомы сухости (одновременно для обоих глаз), поставив отражающую уровень дискомфорта вертикальную метку на горизонтальной линии. 0 соответствует «отсутствию сухости», а 5 соответствует «максимальной сухости». Длина оценочной шкалы составляет 100 мм.

Сухость глаз характеризуется множеством симптомов, включающих сухость, ощущение липкости, жжение, ощущение инородного тела, зуд, размытость зрения, чувствительность к свету и боль. Пожалуйста, оцените тяжесть текущих симптомов «сухости» (без оценки других симптомов), проведя вертикальную черту через линию ниже:



0

1

2

3

4

5

Симптомы отсутствуют**Тяжелые симптомы**

[00238] На 0 день пациенты начинали носить очки; при этом проводился мониторинг до получения оценки симптомов у пациента, соответствующей 45 мм или более, в двух последовательных измерениях; в этот момент, через 2,5 минуты после проведения указанных двух последовательных измерений с результатом 45 мм, пациентам вводили в результате случайного выбора дозу либо назального спрея ОС-03, либо контрольного назального спрея. Симптомы продолжали отслеживать до повторного получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях; в этот момент пациенту интраназально вводили вторую дозу другого тестируемого

средства, которое не вводили ему в начале. После назального введения второй дозы симптомы продолжали отслеживать до получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях. В этот момент очки снимали и заканчивали тестирование. Продолжающееся тестирование прекращали по истечении 90 минут воздействия среды, обеспечиваемой очками. В конце указанного периода каждого пациента просили решить, какой из назальных спреев обеспечивал более выраженное облегчение симптомов сухости глаз.

[00239] На 7 день пациенты начинали носить очки; при этом проводился мониторинг до получения оценки симптомов у пациента, соответствующей 45 мм или более, в двух последовательных измерениях; в этот момент пациентам вводили дозу назального спрея ОС-03. Симптомы продолжали отслеживать до повторного получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях; в этот момент очки снимали и заканчивали тестирование. Продолжающееся тестирование прекращали по истечении 90 минут воздействия среды, обеспечиваемой очками.

[00240] Для пациентов, у которых исходная оценка симптомов в начале исследования превышала показатель, соответствующий 45 мм, пороговое значение для начала лечения было равно указанной исходной оценке; соответственно, лечение у них начинали после получения в двух последовательных измерениях оценки симптомов, равной указанному значению или превышающей указанное значение.

[00241] Инструкции (приведены выше и выделены жирным шрифтом) зачитывали пациенту до начала тестирования и до регистрации показателей симптомов, непосредственно после введения какого-либо назального спрея.

Пример 1d: Клиническое исследование для оценки безопасности и эффективности назального введения агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов тебаниклина для лечения болезни сухого глаза (БСГ)

[00242] Цель: В указанном исследовании оценивали применение назального спрея, содержащего 0,1% тебаниклина (ОС-04), для лечения БСГ от умеренной до тяжелой степени у взрослых пациентов. В указанном исследовании изучали безопасность и эффективность применения ОС-04 для индуцирования выработки слезной жидкости и уменьшения симптомов БСГ.

[00243] Пациенты: В соответствии с представленными ниже критериями включения и невключения всего было включено 30 участников, страдающих сухостью глаз от умеренной до тяжелой степени.

[00244] Критерии:

Критерии включения:

- Мужчины и женщины возрастом старше 18 лет
- Готовность подписать информированное согласие и предполагаемая способность к соблюдению требований протокола исследования
- Показатель в тесте Ширмера на определение продукции слезной жидкости (с местной анестезией) во время первого скринингового визита, составляющий ≤ 10 мм/5 мин по меньшей мере для одного глаза;
- Показатель в тесте Ширмера (с местной анестезией при назальной стимуляции с использованием ватной палочки) во время первого скринингового визита, по меньшей мере на 7 мм превышающий значения при отсутствии стимуляции по меньшей мере для одного глаза;
- Исходный индекс поражения поверхности глаз, составляющий по меньшей мере 23, при наличии не более чем 3 ответов «не применимо» во время первого скринингового визита
- Нормальная анатомия век / ресниц, функции мигания и закрытия глаз

Критерии невключения:

- Хроническое или рецидивирующее носовое кровотечение
- Употребление табачной или никотинсодержащей продукции (сигареты, сигары, электронные сигареты) в течение последнего 1 года

- Нарушения свертываемости крови, которые могут приводить к усилению кровотечения, такие как гемофилия и тромбоцитопения
- Новообразование или значительная травма слезных желез, носа или пазух носа; предшествующее проведение хирургических процедур или абляции на слезных железах, в носу или пазухах носа, приведших к денервации железы или носовых ходов, о чем свидетельствует отсутствие ответа на назальную стимуляцию с использованием ватной палочки.
- Тяжелая обструкция носовых дыхательных путей (например, значительное искривление перегородки носа или гипертрофия нижней носовой раковины)
- Офтальмологическая операция (например, рефракционная хирургическая операция или хирургическая операция по удалению катаракты) на любом из глаз в течение 3 месяцев перед первым скрининговым визитом;
- Системное состояние или заболевание, не стабилизированное или сочтенное исследователем несовместимым с участием в указанном исследовании (например, текущая системная инфекция, неконтролируемое аутоиммунное заболевание, неконтролируемое иммунодефицитное заболевание, инфаркт миокарда в анамнезе, неконтролируемая гипертония и т.п.) или с частыми измерениями, необходимыми для указанного исследования
- Наличие в анамнезе или наличие на текущий момент какого-либо расстройства или состояния любого глаза, которое, предположительно, может влиять на интерпретацию результатов исследования или ставить под угрозу безопасность пациента, такого как значительное рубцевание роговицы или конъюнктивы, птеригий или узелковая пингвекула; текущая(ее) инфекция глаз или воспаление глаз, не связанная(ое) с сухостью глаз; клинически значимая передняя (эпителиальная) дистрофия базальной мембраны роговицы или иная клинически значимая дистрофия или дегенерация роговицы; клинически значимый блефарит; герпетическая инфекция глаз и т.п.

- Известная гиперчувствительность к любым из используемых для процедур агентов или материалов исследуемого лекарственного средства, вступающих в контакт со слизистыми оболочками носа.
- Активная или неконтролируемая тяжелая системная аллергия, хроническая сезонная аллергия, ринит или синусит, требующие лечения (т.е. применения антигистаминных средств, противозастойных веществ, стероидов для перорального или аэрозольного введения) на момент первоначального скрининга
- Текущий прием какого-либо медикамента, вызывающего, по имеющимся данным, сухость глаз (например, циклоспорина, антигистаминных средств, трициклических антидепрессантов, анксиолитиков, антиму斯卡риновых средств, бета-блокаторов, диуретиков, фенотиазинов, стероидов и т.п.), не применявшегося в рамках стабильной схемы дозирования на протяжении 30 дней до первого скринингового визита
- Рассасывающиеся окклюдеры слезных точек (участники с силиконовыми окклюдерами или постоянной окклюзией слезных точек подходят для включения в исследование)
- Активное использование контактных линз, не приостановленное по меньшей мере за 7 дней до первого скринингового визита и до окончания исследования
- Участие в каком-либо клиническом исследовании нового активного вещества или нового устройства в течение предшествующих 3 месяцев
- Беременные, планирующие беременность или кормящие на момент включения в исследование женщины. У женщин детородного возраста проводится анализ мочи на беременность.
- Известные аллергии или нежелательные реакции на тебаниклин
- Любое нестабильное или неконтролируемое состояние сердца, легких, почек, онкологическое, неврологическое, метаболическое или другое системное состояние, которое, по мнению исследователя, может потребовать оказания пациенту неотложной медицинской помощи в ходе

указанного исследования. Указанные состояния включают, не ограничиваясь перечисленными, сердечную аритмию, гипертонию, коагулопатии, почечную недостаточность и сахарный диабет.

Отклонения от критериев включения/невключения:

Исследователь имеет право исключить из исследования любого пациента, если сочтет, что это отвечает интересам указанного пациента.

Незначительные отклонения от критериев включения/невключения должны быть представлены на рассмотрение спонсора и впоследствии одобрены, при необходимости, на основании рекомендации медицинского наблюдателя.

О значительных отклонениях, затрагивающих безопасность/права пациентов или достоверность данных, исследователь должен немедленно сообщать в ЭСО/КЭ.

[00245] Первичный результат: Дизайн указанного исследования позволяет измерять следующие показатели, имеющие отношение к ОС-04 и выработке слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы ОС-04

[00246] Вторичный результат: Дизайн указанного исследования позволяет измерять следующие показатели, имеющие отношение к ОС-04 и выработке слезной жидкости:

- Изменение выработки слезной жидкости, связанное с введением одной дозы основы
- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы ОС-04
- Продолжительность облегчения симптомов, связанного с введением одной дозы ОС-04
- Изменение симптомов, связанное с введением одной дозы основы

- Продолжительность облегчения симптомов, связанного с введением одной дозы основы

В совокупности указанные сравнения обеспечивают ценную информацию о безопасности и эффективности ОС-04 для повышения выработки слезной жидкости у пациентов, страдающих болезнью сухого глаза.

[00247] Первичной конечной точкой безопасности в указанном исследовании являлась оценка частоты и связи с исследуемым средством нежелательных явлений (НЯ). Приводится описательная статистика нежелательных явлений, а также сведения о любых серьезных, неожиданных или связанных с введением лекарственного средства НЯ. В ходе исследования для обеспечения безопасности пациента квалифицированный специалист проводил мониторинг целостности носовых ходов.

[00248] **Дизайн исследования:** Указанное исследование представляло собой перспективное несравнительное перекрестное исследование для оценки безопасности и эффективности назального спрея ОС-04, содержащего 0,1% тебаниклина, у участников, страдающих синдромом сухого глаза от умеренной до тяжелой степени. В исследование включали и наблюдали в течение 7 дней до 30 участников.

[00249] Во время первого скринингового визита все подходящие для включения в исследование участники прекращали текущее использование искусственных слез или капель со смазывающими веществами до окончания исследования и получали однодозовые упаковки искусственной слезы без консервантов для использования в случае появления непереносимых симптомов сухости глаз. Пустые однодозовые флаконы собирали при каждом предусмотренном исследованием визите и подсчитывали. Пациентов просили не использовать искусственную слезу в пределах 30 минут до и после назального введения лекарственного средства или в пределах 2 часов до и после предусмотренного исследованием визита.

[00250] Во время второго скринингового визита/0 дня исследования тестировали отклик всех подходящих для включения в исследование участников на два состава для назального применения: ОС-04 и контроль–основу. Выработку слезной жидкости оценивали непосредственно до и после введения каждой интраназальной дозы с применением теста Ширмера по Джонсу на обоих глазах. Порядок получения каждым пациентом состава с ОС-04 и с основой определяли методом случайного выбора; идентификационные характеристики состава для назального применения маскированы и для пациентов, и для исследователя. Изменение симптомов в ответ на введение каждого из двух указанных составов для назального применения оценивали на протяжении по меньшей мере 90 минут после оценки выработки слезной жидкости. Оценку симптомов осуществляли с использованием общепринятой модели провокационных испытаний, очков ClimaTears (ClimaTears Goggle System), изготавливаемые Biocentric Developments, LLC.

[00251] После тестирования на 0 день все пациенты получали и забирали домой флакон ОС-04 для самостоятельного введения один раз в сутки с 1 по 6 день. На 7 день пациенты возвращались в клинический центр, где повторно проводилась оценка выработки слезной жидкости и симптомов при введении каждого из составов для назального применения.

Оценка слезовыделения

[00252] Выполняли в представленном порядке следующие измерения показателей поверхности глаз и слезной пленки:

Окрашивание поверхностных тканей глаза – окрашивание роговицы с применением флуоресцеина

[00253] Оценивали окрашивание поверхностных тканей глаза с применением флуоресцеина и лиссаминового зеленого и регистрировали в виде схематического изображения 5 областей роговицы и 6 областей конъюнктивы для каждого глаза в индивидуальной регистрационной карте с применением

шкалы оценивания Национального института глаза. Графическую и описательную шкалу оценки (оценки от 0 до 3) включали в индивидуальную регистрационную карту (CRF).

1. Окрашивание роговицы оценивали с применением полосок, содержащих 1,0 мг флуоресцеина натрия.
2. После смачивания конца полоски одной каплей забуференного физиологического раствора избыток жидкости резким движением стряхивали в контейнер для отходов.
3. Затем оттягивали вниз нижнее веко и плоскую верхнюю часть конца полоски аккуратно прикладывали к нижней тарзальной конъюнктиве для обеспечения введения очень малого объема красителя без индуцирования рефлекторного слезотечения.
4. Пациента просили несколько раз моргнуть естественным образом, без принудительного закрытия век, для распределения флуоресцеина.
5. После воздействия флуоресцеина на поверхность глаза в течение по меньшей мере одной минуты оценивали 5 областей роговицы с применением желтого барьерного фильтра (фильтр Враттена №12) в сочетании с кобальтовым (синим) фильтром для максимизации видимой флуоресценции. Верхнее веко слегка приподнимали для оценки всей поверхности роговицы. Для повышения контрастности располагали желтый барьерный фильтр на пути отраженного света (не на пути падающего света).

Время разрыва слезной пленки (ВРСП)

[00254] ВРСП оценивали с применением биомикроскопии с щелевой лампой в соответствии со следующими этапами:

1. Устанавливали значение кратности увеличения щелевой лампы, составляющее приблизительно 10X.

2. После введения достаточного количества флуоресцеина (предпочтительно с применением тест-полосок для пробы на БСГ) субъекта просили смотреть вперед и не моргать до получения разрешения. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо пациента.

3. Для регистрации периода времени между полным последним закрытием глаз и появлением первых растущих мицелл, соответствующим моменту образования разрыва в слезной пленке, использовали секундомер.

Примечание: В том случае, если пациент моргнул преждевременно, до искажения отраженных меток, следовало попытаться продолжить исследование и зарегистрировать показатели.

4. После регистрации ВРСП пациенту разрешали свободно моргать. Необходимо было провести указанный тест второй раз для того же глаза.

5. Если показатели при первом и при втором измерении различались более чем на 2 секунды, необходимо было провести третье измерение с регистрацией показателей.

6. Затем проводили указанную процедуру с другим глазом.

7. ВРСП-тест рекомендуется проводить в помещении с температурой, составляющей приблизительно 18 С, и влажности, составляющей приблизительно 50%.

Окрашивание поверхностных тканей глаза – окрашивание конъюнктивы с применением лиссаминового зеленого

[00255] Оценку окрашивания поверхностных тканей глаза завершали окрашиванием конъюнктивы лиссаминовым зеленым.

1. Офтальмологическую тест-полоску с лиссаминовым зеленым следовало смочить забуференным физиологическим раствором и приложить к нижней

тарзальной конъюнктиве. Необходимо было проследить за тем, чтобы было внесено адекватное количество красителя.

2. После воздействия на глаз лиссаминового зеленого в течение одной минуты оценивали шесть областей носовой и височной частей конъюнктивы.
3. Для оценки височной зоны следовало попросить субъекта перевести взгляд в направлении носа; для оценки носовой зоны следовало попросить субъекта перевести взгляд в сторону виска.
4. Затем указанную процедуру проводили на другом глазу.

Тест Ширмера

[00256] Во время скринингового визита №1 проводили один тест Ширмера по Джонсу для определения базальной секреции с последующим проведением теста Ширмера с назальной стимуляцией при помощи ватной палочки. Тест Ширмера по Джонсу с местным анестетиком использовали для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими этапами:

1. Местные анестезирующие капли, например, 0,5% гидрохлорид пропаракаина или его эквивалент, закапывали пациенту в оба глаза.
2. Пациента просили мягко прикрыть глаза на одну минуту.
3. После того как пациент открыл глаза и по истечении приблизительно еще одной минуты для восстановления глаз, избыток влаги с нижнего свода конъюнктивы аккуратно удаляли с помощью аппликатора с ватным наконечником.
4. Тест-полоски Ширмера (полоска фильтровальной бумаги размером 35 мм × 5 мм) помещали в каждый глаз между средней и латеральной третью нижнего века.
5. Пациента просили на протяжении тестирования при обычном освещении смотреть вперед и моргать естественным образом. Указанный тест необходимо

проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо пациента.

6. Через пять минут полоски из обоих глаз извлекали и регистрировали уровень смачивания. Полоски следовало прикрепить к ИРК. Примечание: Если показатель в тесте Ширмера достигает максимального значения до наступления конечной точки по истечении 5 минут, полоска может быть извлечена и зарегистрировано время до достижения максимального значения. При этом не следует извлекать тест-полоску из контралатерального глаза до тех пор, пока также не будет достигнуто максимальное значение до наступления конечной точки по истечении 5 минут.

7. Так как тест Ширмера проводился несколько раз, по мере необходимости следовало использовать дополнительное количество анестезирующих капель

Тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой

1. Во время скринингового визита №1 следовало провести тест Ширмера с применением назальной стимуляции ватной палочкой. После размещения нескольких тест-полосок исследователь должен поместить ватные палочки в обе ноздри участника одновременно и с осторожностью заводить их в обе средние носовые раковины в течение приблизительно 30 секунд. После этого исследователь может просто удерживать палочки на месте, слегка нажимая, и многократно повторять тест, при необходимости прерываясь.
2. В качестве альтернативы участника можно попросить удерживать ватные палочки и многократно с осторожностью заводить их одновременно в обе носовые раковины, периодически прерываясь. Исследователь должен постоянно направлять участника для правильного выполнения указанного теста.
3. Тест-полоски Ширмера должны оставаться на месте до истечения пяти минут или достижения максимального показателя.

Оба показателя, полученные в тесте Ширмера, регистрировали и проверяли на соответствие критериям включения. Поскольку тест Ширмера проводится два раза, при необходимости следует повторно закапать анестезирующие капли.

Тест Ширмера при применении каждого из двух назальных спреев

При применении каждого из двух назальных спреев проводили тест Ширмера по Джонсу с местным анестетиком для оценки выработки слезной жидкости в соответствии со следующими этапами:

1. Местные анестезирующие капли, например, 0,5% гидрохлорид пропаракаина или его эквивалент, следовало закапать участнику в оба глаза при каждом применении.
2. Участника просили мягко прикрыть глаза на одну минуту.
3. После того как участник открыл глаза и по истечении приблизительно еще одной минуты для восстановления глаз, избыток влаги с нижнего свода конъюнктивы аккуратно удаляли с помощью тупфера.
4. Тест-полоски Ширмера (полоска фильтровальной бумаги размером 35 мм × 5 мм) помещали в каждый глаз между средней и латеральной третью нижнего века.
5. Участника просили на протяжении тестирования при обычном освещении смотреть вперед и моргать естественным образом. Указанный тест необходимо проводить в помещении, обеспечивающем отсутствие прямого попадания потока воздуха на лицо участника.
6. Через пять минут полоски из обоих глаз извлекали и регистрировали уровень смачивания. Полоски следовало прикрепить к ИРК.

Провокационный тест на сухость глаз и оценка симптомов

[00257] Очки ClimaTears Goggle System (Biocentric Developments, LLC) используют для уменьшения влажности в периокулярной области и

индуцирования симптомов сухости глаз у пациентов. Указанная система была разработана с целью стандартизации условий тестирования в клинических исследованиях на пациентах, страдающих сухостью глаз.

[00258] Пациенты использовали очки ClimaTears непрерывно в течение периода времени до 90 минут; через каждые 5 минут на протяжении периода тестирования регистрировали симптомы с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Субъекта просили оценить симптомы сухости (одновременно для обоих глаз), поставив отражающую уровень дискомфорта вертикальную метку на горизонтальной линии. 0 соответствует «отсутствию сухости», а 5 соответствует «максимальной сухости». Длина оценочной шкалы составляет 100 мм.

Сухость глаз характеризуется множеством симптомов, включающих сухость, ощущение липкости, жжение, ощущение инородного тела, зуд, размытость зрения, чувствительность к свету и боль. Пожалуйста, оцените тяжесть текущих симптомов «сухости» (без оценки других симптомов), проведя вертикальную черту через линию ниже:



0

1

2

3

4

5

Симптомы отсутствуют

Тяжелые симптомы

[00259] На 0 день пациенты начинали носить очки; при этом проводился мониторинг до получения оценки симптомов у пациента, соответствующей 45 мм или более, в двух последовательных измерениях; в этот момент, через 2,5 минуты после проведения указанных двух последовательных измерений с результатом 45 мм, пациентам вводили в результате случайного выбора дозу либо назального спрея ОС-04, либо контрольного назального спрея. Симптомы

продолжали отслеживать до повторного получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях; в этот момент пациенту интраназально вводили вторую дозу другого тестируемого средства, которое не вводили ему в начале. После назального введения второй дозы симптомы продолжали отслеживать до получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях. В этот момент очки снимали и заканчивали тестирование. Продолжающееся тестирование прекращали по истечении 90 минут воздействия среды, обеспечиваемой очками. В конце указанного периода каждого пациента просили решить, какой из назальных спреев обеспечивал более выраженное облегчение симптомов сухости глаз.

[00260] На 7 день пациенты начинали носить очки; при этом проводился мониторинг до получения оценки симптомов у пациента, соответствующей 45 мм или более, в двух последовательных измерениях; в этот момент пациентам вводили дозу назального спрея ОС-04. Симптомы продолжали отслеживать до повторного получения у пациента оценки, составляющей 45 мм или более в двух последовательных измерениях; в этот момент очки снимали и заканчивали тестирование. Продолжающееся тестирование прекращали по истечении 90 минут воздействия среды, обеспечиваемой очками.

[00261] Для пациентов, у которых исходная оценка симптомов в начале исследования превышала показатель, соответствующий 45 мм, пороговое значение для начала лечения было равно указанной исходной оценке; соответственно, лечение у них начинали после получения в двух последовательных измерениях оценки симптомов, равной указанному значению или превышающей указанное значение.

Инструкции (приведены выше и выделены жирным шрифтом) зачитывали пациенту до начала тестирования и до регистрации показателей симптомов, непосредственно после введения какого-либо назального спрея.

Пример 2: Состав ОС-01

[00262] ОС-01 содержит 0,1% варениклина в стерильном забуференном фосфатом солевом растворе (ФСБ), состоящем из 137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия и 10 мМ фосфатного буфера, рН 7,4, без консервантов. Состав упаковывали в прозрачный полиэтиленовый флакон объемом 20 мл для назальных спреев, обеспечивающий доставку разовых доз объемом 50 мкл. Контрольная основа предоставлялась в идентичной упаковке. И на ОС-01, и на основу наносили закодированную маркировку для обозначения содержимого упаковки, неизвестное участникам или персоналу маскированного исследования.

Пример 3: Дополнительные фармацевтические составы

[00263] Для получения фармацевтических составов, подходящих для интраназального введения, 10 мг агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов растворяли в 10 мл определенной основы. 1 мл указанного раствора разводили в 9 мл основы с получением состава «в разведении 0,1×». После первого разведения 1 мл состава «в разведении 0,1×» разводили в 9 мл основы с получением состава «в разведении 0,01×». Три состава с варьирующими концентрациями указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов хранили при 4°C.

[00264] Хотя предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения были представлены и описаны в настоящем документе, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты реализации предложены в качестве примеров. Специалисты в данной области техники смогут представить многочисленные варианты, изменения и замены без отступления от сущности изобретения. Следует понимать, что при практическом осуществлении настоящего изобретения могут применяться различные альтернативы вариантов реализации настоящего изобретения, описанных в настоящем документе. Предполагается, что объем настоящего изобретения определяется приведенной ниже формулой изобретения, и в объем указанной формулы включены указанные способы и структуры, а также их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ повышения выработки слезной жидкости, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором.
2. Способ лечения сухости глаз, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором.
3. Способ уменьшения ощущения дискомфорта в глазах, включающий местное введение терапевтически эффективного количества агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в носовую полость нуждающегося в этом индивидуума, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором.
4. Способ по любому из пп. 1–3, отличающийся тем, что указанный агонист не проникает через гематоэнцефалический барьер при применении в фармакологически релевантной концентрации.
5. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7.
6. Способ по любому из пп. 1–5, отличающийся тем, что указанный агонист вводят в количестве, при котором отсутствует системная биодоступность.

7. Способ по любому из пп. 1–6, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам.
8. Способ по любому из пп. 1–7, отличающийся тем, что указанный агонист селективно связывается с периферическим никотиновым ацетилхолиновым рецептором в количестве, которое не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.
9. Способ по любому из пп. 1–8, дополнительно включающий местное применение одного или более веществ, которые предотвращают или уменьшают переход никотинового ацетилхолинового рецептора в десенсibilизированное состояние, или способствуют выходу никотинового ацетилхолинового рецептора из десенсibilизированного состояния.
10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что указанные одно или более веществ выбраны из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина.
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.
12. Способ по любому из пп. 1–11, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из цитизина, эпибатидина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, РНА-543613, PNU-282987, LY-2087101, А85380 и 5-I-A85380.

13. Способ по любому из пп. 1–12, отличающийся тем, что в носовую полость вводят по меньшей мере 5 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.
14. Способ по любому из пп. 1–12, отличающийся тем, что в носовую полость вводят по меньшей мере 100 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.
15. Способ по любому из пп. 1–14, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в сутки.
16. Способ по любому из пп. 1–14, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере два раза в сутки.
17. Способ по любому из пп. 1–14, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят по меньшей мере один раз в неделю.
18. Способ по любому из пп. 1–17, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама.
19. Способ по любому из пп. 1–18, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости.
20. Способ по любому из пп. 1–19, отличающийся тем, что активируется тройничный нерв.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что активируется передний решетчатый нерв.
22. Способ по любому из пп. 1–21, отличающийся тем, что активируется назолакримальный рефлекс.
23. Фармацевтический состав для местного введения в носовую полость индивидуума, содержащий агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, разработанный (а) для назального введения и (b) для предотвращения десенсибилизации.
24. Фармацевтический состав по п. 23, отличающийся тем, что величина дозы указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в указанном составе не приводит к нежелательным психоактивным побочным эффектам.
25. Фармацевтический состав по п. 23 или п. 24, отличающийся тем, что величина дозы указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в указанном составе обеспечивает отсутствие системной биодоступности.
26. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–25, отличающийся тем, что величина дозы указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в указанном составе не приводит к нежелательным системным побочным эффектам.
27. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–26, дополнительно содержащий одно или более веществ, выбранных из протеинкиназы С (PKC) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKC, цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA) или факторов, которые обеспечивают положительную регуляцию или положительную модуляцию PKA, и ингибиторов кальциневрина.

28. Фармацевтический состав по п. 27, отличающийся тем, что указанный ингибитор кальциневрина выбран из циклоспорина, пимекролимуса и такролимуса.

29. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–28, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов выбран из цитизина, эпибатицина, варениклина, тебаниклина, DBO-83, CC4, АВТ-418, АВТ-366833, АВТ-202, АВТ-894, SIB-1663, GTS-21, PNA-543613, PNU-282987, LY-2087101, A85380 и 5-I-A85380.

30. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–29, отличающийся тем, что указанный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов селективно связывает по меньшей мере какой-либо один из подтипов периферических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбранный из альфа3-бета4, альфа4-бета2 и альфа7.

31. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–30, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 1 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

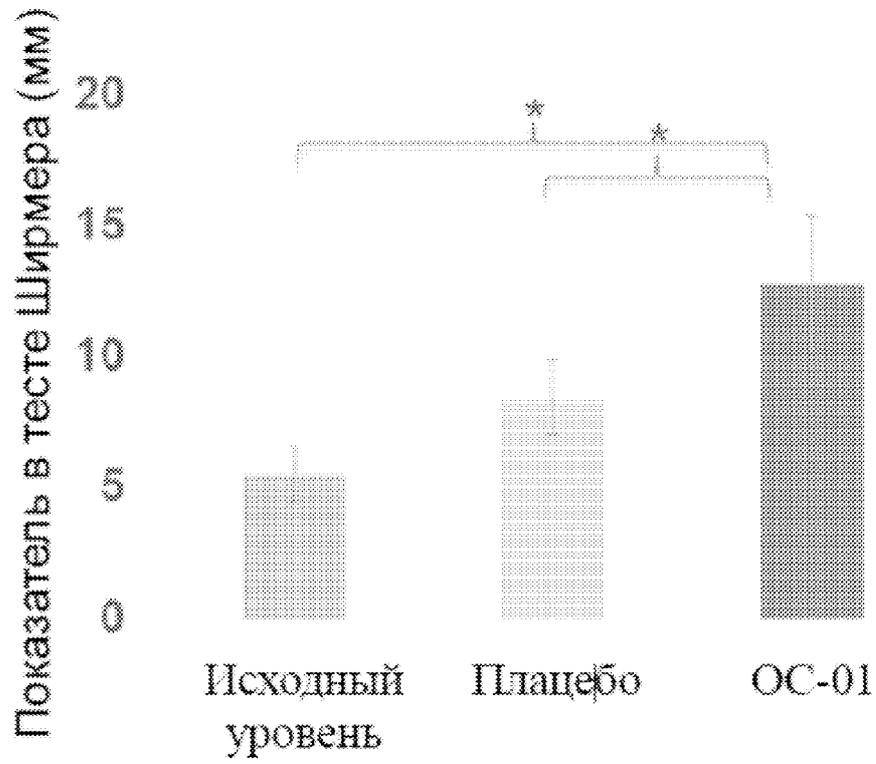
32. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–30, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав содержит приблизительно 10 мг/мл указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

33. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–30, содержащий по меньшей мере 5 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу.

34. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–30, содержащий по меньшей мере 50 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу.

35. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–30, содержащий по меньшей мере 100 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу.
36. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–30, содержащий по меньшей мере 500 мкг указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу.
37. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–30, содержащий от 5 мкг до 1 г указанного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на дозу.
38. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–37, отличающийся тем, что указанный состав вводят по меньшей мере один раз в сутки.
39. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–37, отличающийся тем, что указанный состав вводят по меньшей мере два раза в сутки.
40. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–37, отличающийся тем, что указанный состав вводят по меньшей мере один раз в неделю.
41. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–40, отличающийся тем, что указанный состав вводят в носовую полость в виде жидкости, суспензии, аэрозоля, геля, мази, сухого порошка, крема, пасты, лосьона или бальзама.
42. Фармацевтический состав по любому из пп. 23–41, отличающийся тем, что указанный состав вводят в носовую полость с помощью шприца, капельницы, флакона-небулайзера, насоса для распыления, ингалятора, устройства для распыления порошка, испарителя, пластыря, лекарственного карандаша, пипетки, или путем струйного вливания жидкости.

Фиг. 1



Фиг. 2

