

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092471** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.25

(22) Дата подачи заявки
2019.04.17

(51) Int. Cl. *A61K 8/02* (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)

**(54) ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ
ВЫЖИВАНИЯ ЭПИТЕЛИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ ТЕЛА**

(31) **62/659,180**

(32) **2018.04.18**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2019/059962**

(87) **WO 2019/202015 2019.10.24**

(71) Заявитель:

Ай.КОМ МЕДИКАЛ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Данное изобретение касается способа восстановления или пополнения гиалуроновой кислоты на эпителиальной поверхности субъекта, включающего местное введение на эпителиальную поверхность субъекта композиции, где указанная композиция содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, аналог высокомолекулярной гиалуроновой кислоты или их комбинацию, и где указанная эпителиальная поверхность характеризуется недостаточностью количества или функции гиалуроновой кислоты.

202092471

A1

A1

202092471

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ВЫЖИВАНИЯ ЭПИТЕЛИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ ТЕЛА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

5

В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США с серийным № 62/659180, поданной 18 апреля 2018 г., которая тем самым включается в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте, включая любые Фиг., таблицы, последовательности нуклеиновых кислот, аминокислотные последовательности или графические материалы.

10

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение касается применения высокомолекулярной гиалуроновой кислоты для пополнения эпителиальных поверхностей тела и компенсации отсутствия или дисфункции встречающихся в природе полисахаридов.

15

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Гиалуроновая кислота (HA) продуцируется на поверхностях человеческого тела среди прочих эпителиальными клетками. Присутствие HA на поверхностях может значительно способствовать выживанию организма и функциональной целостности эпидермальных или других поверхностных структур. HA является критически важным компонентом внеклеточного матрикса (ECM) большинства тканей позвоночных (Vigetti D *et al.*, "Hyaluronan Synthesis is Inhibited by Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase Through the Regulation of HAS2 Activity in Human Aortic Smooth Muscle Cells," *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(10):7917-7924). При продукции специфичными синтазами клетки млекопитающих могут продуцировать две специфичные синтазы HA (HAS1 и HAS2), которые продуцируют высокомолекулярную HA (HMW-HA) в диапазоне миллионов дальтон (Да), тогда как другой изофермент (HAS3) синтезирует HA меньшей молекулярной массы в диапазоне нескольких тысяч Да.

20

25

30

Обмен HA является важным для поддержания тканевого гомеостаза, и приблизительно 30% HA обычно заменяется вновь образованной HA за 24-часовой период (Fox SB *et al.*, "Normal Human Tissues, in Addition to Some Tumors, Express

35

Multiple Different CD44 Isoforms, *Cancer Res*, 1994, 54:4539–46). Удаление HA может происходить эндоцитозным поглощением в пределах ткани, особенно в лимфатических узлах и печени. Присутствие активных форм кислорода (ROS) усиливает обмен HA (Hrabarova E *et al.*, “Pro-oxidative Effect of Peroxynitrite Regarding Biological systems: A Special Focus on High-Molar-Mass Hyaluronan Degradation,” *Gen Physiol Biophys*, 2011, 30:223–38; Hrabarova E *et al.*, “Free-radical Degradation of High-Molar-Mass Hyaluronan Induced by Ascorbate Plus Cupric Ions: Evaluation of Antioxidative Effect of Cysteine-derived Compounds, *Chem Biodivers*, 2012, 9:309–17; and Soltes L *et al.* “Degradative Action of Reactive Oxygen Species on Hyaluronan Biomacromolecules,” 2006, 7:659–68).

Размер HA в пределах ткани в данное время также зависит от специфичных деградирующих ферментов (гиалуронидаз), которые могут продуцировать биоактивные олигосахариды HA. При синтезе в клеточной плазматической мембране повышенные уровни HA были описаны в присутствии повышенной активности факторов роста и в присутствии цитокинов, как, например, во время тканевой регуляции и заживления ран, а также во время воспаления. Из-за неизменной химической структуры HA имеет значительно пониженную вероятность иммунологических реакций, таким образом, увеличивая ее биосовместимость (Farwick M *et al.*, “Fifty-kDa Hyaluronic Acid Upregulates Some Epidermal Genes Without Changing TNF- α Expression in Reconstituted Epidermis,” *Skin Pharmacol Physiol*, 2011, 24:210-217). Побочная реакция на наносимую наружно HA, следовательно, не ожидается. В тканях взрослых синтез HA стимулируется поранением, воспалением и неопластическими опухолями (Tammi RH *et al.*, “Transcriptional and Post-Translational Regulation of Hyaluronan Synthesis,” *FEBS J*, 2011, 278(9):1419-28). В синтезе посредством HAS имеются большие различия между разными типами клеток, касающиеся стимуляторов, на которые они отвечают. С другой стороны, несмотря на ее простую структуру, HA имеет множество свойств взаимодействия с многочисленными белками. Ее способность к взаимодействию с клеточными рецепторами, такими как CD44 и рецептор опосредованной HA клеточной подвижности (RHAMM), может запускать несколько ответов (Misra S *et al.*, “Interactions Between Hyaluronan and its Receptors (CD44, RHAMM) Regulate the Activities of Inflammation and Cancer,” *Front Immunol*, 2015, 6:201). Специфичные действия, по-видному, зависят от размера молекулы.

Современным представлением является то, что низкомолекулярная HA (LMW HA) имеет большинство хорошо известных эффектов. Соответственно, промышленность по производству средств для ухода за кожей отдавала

предпочтение LMW HA. Аналогичным образом, HA глазных препаратов, предназначенных для поверхности глаза, представляет собой, главным образом, LMW HA. Было показано то, что молекулы высокомолекулярной HA (HMW HA) проникают через поверхность кожи и глаз менее эффективно, чем LMW HA; соответственно, HMW HA до сих пор не была в главном круге интересов для местных применений. При использовании их применяли, например, в качестве смазок на поверхности глаза, используя из свойства неньютоновских жидкостей. Однако в тканях взрослых, если синтез HA стимулируется поранением, воспалением и неопластическими опухолями, тогда повышенная продукция HA должна прямо или опосредованно способствовать смягчению таких медиаторов, как цитокины и факторы роста, которые рекрутируются или активируются поранением, воспалением, неопластическими опухолями.

В условиях, при которых ткани находятся под воздействием непрерывного стресса, либо посредством предрасположенности, либо постоянного внешнего стимула, они подвергаются постоянной усиленной продукции HA. С течением времени это могло бы приводить к ситуации, при которой регенерационная способность ткани и способность к продукции HA превышает и/или истощается. В данных ситуациях эпителий будет страдать, и регуляторная система в отношении синтеза HA будет разбалансированной. В присутствии HA относительно постоянная экспрессия стимуляторов экспрессии HA может приводить к их накоплению и ко вторичным эффектам. Одним из данных вторичных эффектов может быть провоспалительное состояние, такое как состояние, обнаруженное при атопии.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

У здорового субъекта и в юности продукция гиалуроновой кислоты (HA) обычно справляется с потребностями нормального клеточного обмена и защиты против окружающей среды. Однако в других условиях, таких как заболевание или у стареющих субъектов, количество или качество продуцируемой HA не является достаточным для поддержания целостности функции ткани на эпителиальных поверхностях организма. Авторы данного изобретения предлагают то, что местное нанесение высокомолекулярной (HMW) HA на эпителиальные поверхности атопических и других субъектов может служить для пополнения или восстановления HA на эпителиальной поверхности, защищая эпителий от вредных

эффектов, которые сопровождают недостаток HA или ухудшение качества HA на эпителиальной поверхности.

Средняя молекулярная масса HA во внеклеточном матриксе (ECM) здорового эпителия составляет от 3 до 4 МДа, и она подвергается катаболизму (обмен 30%-50% в сутки, в зависимости от типа ткани). С пятого десятилетия жизни количество свободной, несвязанной с клетками HA во внеклеточном пространстве эпителия кардинально снижается, но общее количество HA значимо не изменяется; это, как сообщают, является главной причиной подсыхающей кожи, наблюдаемой у престарелых пациентов, и приписывается отчасти к потере способности к восстановлению и потере водосвязывающей способности кожи.

Может быть так, что средняя молекулярная масса HA в ECM кожи изменяется с возрастом (например, так как способность клеток синтезировать HA снижается с возрастом и, таким образом, средняя молекулярная масса становится ниже). Все данные эффекты непосредственно не связаны с зависящей от молекулярной массы сигнальной функцией HA, описанной в литературе. Возможно, что механизм неоваскуляризации контролируется механической стабильностью эпителиев и возможно других тканей. Это тогда было бы элегантным объяснением того, почему HMW HA действует антиангиогенно, просто обеспечивая стабильный ECM, и низкая молекулярная масса HA действует ангиогенно просто сдвигая равновесие молекулярной массы HA в ECM к меньшим значениям, таким образом, снижая механическую стабильность данной ткани. Авторы данного изобретения предлагают то, что стабильный ECM осуществляет понижающую регуляцию воспаления и способствует предупреждению вхождения воспаления в хроническую стадию; кроме того, данная роль HA в матриксе может помогать интерпретации и пониманию противоречивых сообщений о роли HA в прогрессировании опухолей.

Данное изобретение касается композиций и способов для применения в восстановлении HA на эпителиальной поверхности человеческого субъекта или субъекта, не являющегося человеком. Данные композиции содержат HMW HA, аналог HMW HA или их комбинацию, или данные восстановительные способы включают местное введение композиции на эпителиальную поверхность, характеризующуюся недостаточностью количества или функции HA.

В некоторых воплощениях данный способ уменьшает тяжесть или откладывает начало реакции гиперчувствительности на внутренней или наружной эпителиальной поверхности организма человеческого субъекта или субъекта, не являющегося человеком. Посредством местного введения композиции,

содержащей очень высокомолекулярную форму гиалуроновой кислоты, на поверхность тела, такую как кожа или слизистая оболочка, данное изобретение может смягчать или откладывать начало реакции гиперчувствительности на эпителиальной поверхности. Данную композицию можно вводить местно на эпителиальную поверхность до, во время и/или после начала реакции гиперчувствительности на эпителиальной поверхности.

Не будучи ограниченными теорией механизма действия, предлагается то, что при местном введении на поверхность эпителия данная композиция может препятствовать связыванию провоспалительных цитокинов с рецепторами на эпителиальной поверхности, улучшая посредством этого клеточную стабильность и целостность.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

НА, используемая в композициях и способах по изобретению, является высокомолекулярной (НМВ). В некоторых воплощениях НМВ НА имеет характеристическую вязкость больше, чем $2,5 \text{ м}^3/\text{кг}$. Кроме того, в случаях, в которых эпителиальная поверхность представляет собой эпителий глазной поверхности, концентрация НМВ НА и/или аналога НМВ НА предпочтительно составляет меньше 0,2% масс./об. В других случаях, в которых эпителиальная поверхность представляет собой эпителий кожи, например, концентрация НМВ НА и/или аналога НМВ НА предпочтительно находится в пределах интервала от 0,2% до 3,0% масс./об. Характеристическая вязкость может быть определена способом Европейской Фармакопеи 9.0, «Гиалуронат натрия», страница 3584 (который включается в данный документ посредством ссылки во всей его полноте). Вкратце, характеристическая вязкость $[\eta]$ рассчитывается посредством линейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов с использованием уравнения Мартина: $\text{Log}_{10} (\eta_r - 1/c) = \log_{10} [\eta] + k[\eta]c$. В некоторых воплощениях гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость больше, чем $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$.

В некоторых воплощениях композиции, используемые в данном изобретении, имеют концентрацию гиалуроновой кислоты от 0,1 до 0,19% масс./об.

В некоторых воплощениях композиции, используемые в данном изобретении, имеют: а) рН 6,8-7,6; б) осмолярность 240-330 мосмоль/кг; с) концентрацию NaCl 7,6-10,5 г/л и/или д) концентрацию фосфата 1,0-1,4 ммоль/л.

В некоторых воплощениях композиция, используемая в данном изобретении, представляет собой прозрачный и бесцветный раствор, не содержащий видимых примесей. Рассматривается то, что данная композиция является стерильной.

В некоторых воплощениях композиция, используемая в способах и наборах по изобретению, представляет собой глазные капли на основе гиалуроната натрия, не содержащие консервантов, Comfort Shield®.

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

В некоторых воплощениях НМВ НА представляет собой гиалуронат. В некоторых воплощениях НМВ НА является поперечно сшитой, как, например, гилан А и гилан В. В некоторых воплощениях НМВ НА не является поперечно сшитой. В некоторых воплощениях НМВ НА является линейной. В некоторых воплощениях НМВ НА является нелинейной. В некоторых воплощениях НМВ НА

является производным гиалуронана, таким как сложноэфирное производное, амидное производное или сульфатированное производное, или комбинация двух или более чем двух из вышеупомянутых.

5 Данная композиция может находиться в виде жидкости, твердого вещества или полутвердого вещества. В некоторых воплощениях данная композиция является жидкой (например, раствор, спрей, лосьон, аэрозоль). В некоторых воплощениях данная композиция является твердой (например, таблетка, капсула, гранула, порошок, пакетик, сухопорошковое средство для ингаляции, жвачка). В некоторых воплощениях данная композиция является полутвердой (например, 10 крем, мазь, гель, желе, паста, лечебная мазь, бальзам, пенка, пена, трансдермальный пластырь, суппозиторий).

В некоторых воплощениях эпителиальная поверхность, на которую местно вводят данную композицию, имеет недостаток количества НА или функции НА во время местного введения композиции. В других воплощениях эпителиальная 15 поверхность субъекта, на которую местно вводят данную композицию, не имеет недостатка количества НА или функции НА во время местного введения композиции.

В некоторых воплощениях эпителиальная поверхность, на которую местно вводят данную композицию, представляет собой поверхность кожи. В некоторых 20 воплощениях эпителиальная поверхность, на которую местно вводят данную композицию, представляет собой эпителиальную поверхность слизистой оболочки, такую как слизистая глаза, уха, желудочно-кишечного тракта (например, рта, пищевода, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, ободочной кишки, слепой кишки, прямой кишки или ануса), респираторного тракта (например, носа, гортани, трахеи, 25 бронхиального дерева, альвеол легкого) или мочеполовых путей (например, мочевого пузыря, мочеоточника, уретры, почек, семявыносящего протока, вульвы, вагины, шейки матки, матки, фаллопиевых труб).

В некоторых воплощениях эпителиальная поверхность, на которую местно вводят данную композицию, представляет собой глазную поверхность (например, 30 конъюнктиву). В некоторых воплощениях эпителиальная поверхность, на которую местно вводят данную композицию, не является глазной поверхностью.

Введенная композиция может увеличивать или улучшать зрительную работоспособность глаза, в который она вводится, независимо от того, имеет или нет глазная поверхность пониженный уровень НА или функцию НА во время 35 введения данной композиции в глаз. Введенная композиция помогает стабилизировать жидкую пленку глаза (например, слезную пленку на глазной

поверхности), оптимизировать зрение и зрительную работоспособность, что является особенно полезным в экстремальных условиях, таких как авиация и другие ситуации, в которых невозможно или нежелательно моргать, полеты в космос, ныряние в загрязненных или отравленных жидкостях, или работа в
5 областях с экстремальным климатом, таким как холод, жара или засуха.

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

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

Преимущественно в некоторых воплощениях частота введения композиции
35 и/или количества на дозу могут уменьшаться со временем, так как НА на эпителиальной поверхности сохраняется или восстанавливается. Например, в

некоторых случаях, через четыре недели, введенное количество может уменьшаться и/или частота введений каждые сутки может уменьшаться, или частота введений может уменьшаться до одного раза в полсутки.

5 Данная композиция может вводиться профилактически перед тем, как существует состояние, например, перед развитием реакции гиперчувствительности, для уменьшения тяжести состояния и/или отсрочки его начала; или данная композиция может вводиться терапевтически после того, как состояние, такое как реакция гиперчувствительности, существует, для уменьшения тяжести данного состояния. Возможно данная композиция вводится
10 профилактически перед тем, как случается событие или стимул, который вызывает данное состояние, как, например, травма (например, нехирургическая травма), хирургическое вмешательство, инфекция (например, воздействие бактериальной, вирусной, грибковой, протозойной (например, амебной) инфекции) или воздействие антигена, который вызывает у субъекта реакцию
15 гиперчувствительности. В некоторых воплощениях начало данного состояния задерживается на неопределенный срок (т.е. предупреждается). В некоторых воплощениях один или более чем один симптом состояния облегчается или устраняется. В некоторых воплощениях все симптомы данного состояния облегчаются или устраняются.

20 Данная композиция также может вводиться профилактически субъектам, которые являются особенно чувствительными или склонными к инфекции. Иммунодепрессивное состояние субъекта может иметь одну или более чем одну причину, такую как медицинское лечение (например, лучевая терапия, химиотерапия или другое иммунодепрессивное лечение), воздействие среды
25 (например, воздействие радиации) или генетический дефект.

В случаях, при которых состояние существует во время введения композиции, и данная композиция вводится терапевтически, возможно данный способ дополнительно включает стадию идентификации субъекта как имеющего данное состояние перед введением жидкости.

30 В некоторых случаях данное состояние может иметь одну или более чем одну из следующих характеристик: инвазия лейкоцитов на глазной поверхности и слезах, повышающая регуляция CD44 на глазной поверхности и активация иммунного каскада, который включает один или более чем один из следующих: IL-1 (интерлейкин-1), IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, CXCL8, IL-10, IL-12, IL-16, IL-33, MCP1, CCL2,
35 MIP1d (также известный как CCL15), ENA-78, CXCL5, sILR1, sIL-6R, sgp sEGFR,

sTNFR, I-17A, IL-21, IL-22, CXCL9, MIG, CXCL11, I-TAC, CXCL10, IP-10, MIP-1 β , CCL4, RANTES и CCL5.

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

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

35 В некоторых воплощениях данное состояние представляет собой аллергию глаза. В некоторых воплощениях данное состояние представляет собой

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

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

Данная жидкость может вводиться для уменьшения или предупреждения, или задержки начала глазного дискомфорта, такого как зуд или глазная боль.
30 Данная боль может иметь одну или более чем одну причину. Например, глазная боль может представлять собой боль, ассоциированную с механической, химической или термической стимуляцией глазной поверхности. Глазная боль может быть ассоциирована с острым или хроническим воспалением, или иммунным ответом. С уменьшением боли приходит уменьшение вторичных
35 нейровоспалительных эффектов (Belmonte C *et al.*, "TFOS DEWS II pain and

sensation report”, *The Ocular Surface*, 15:404-437). Причина данной боли может быть известной или неизвестной.

Атопия

5 В некоторых воплощениях субъект, которому местно вводится композиция HMW HA, имеет атопию. Обычно иммунная система, которая включает антитела, защищает организм против чужеродных веществ, именуемых антигенами. Однако у восприимчивых людей иммунная система может чрезмерно реагировать при

10 воздействием определенных веществ (аллергенов).
Аллергия является результатом реакций гиперчувствительности и может быть немедленной или отложенной. Участвуют классические реакции, зависящие от иммуноглобулина E (IgE), такие как астма, конъюнктивит, аллергический ринит, атопическая экзема, аллергическая крапивница и даже анафилаксия. Именно склонность индивида продуцировать антитела IgE в ответ на разные антигены в
15 окружении индивида приводит к установлению и усиленной предрасположенности к развитию немедленной гиперчувствительности, которая называется атопия. Атопия – это не то же самое, что аллергия. Обе связаны с воспалением, но атопия не следует после воспалительного каскада и не включает провоспалительные регуляторы. Связи с аллергией действительно существуют; однако, атопия является предрасположенностью к демонстрации избыточного иммунологического
20 ответа (например, в виде реакции гиперчувствительности), тогда как аллергия представляет собой прямую реакцию на аллерген. Согласно Brown MA and JM Hanifin, “Atopic Dermatitis”, *Current Opinion in Immunology*, 2(4):531-534 интерлейкин-4 (IL-4) может быть особенно важным в синтезе человеческого IgE и может иметь
25 важную роль в осуществлении контроля тучных клеток и продукции IgE при атопическом дерматите. Аллергические (включая атопические) и другие связанные с гиперчувствительностью расстройства представляют собой неподходящие или преувеличенные иммунные реакции на чужеродные антигены. Неподходящие иммунные реакции включают иммунные реакции, которые неправильно
30 направлены против собственных компонентов организма, приводя к аутоиммунному заболеванию.

Кожа в качестве поверхности контакта между организмом и внешней средой играет критически важную роль в защите и поддержании жизни, в организме, который она окружает. Важно то, что в условиях атопии имеется ассоциированная
35 дисфункция эпидермального барьера (Brown S and NJ Reynolds, “Atopic and non-atopic eczema”, *BMJ*, 2006, 332:584). На коже атопия является видимой как

атопическая экзема, которая представляет собой вызывающее зуд воспалительное состояние кожи. Атопия типично ассоциирована с менее плотным соединением между эпителиальными клетками, что делает поверхности тела более уязвимыми к воздействию среды. Не ограничиваясь теорией механизма действия, местное
5 введение композиции, содержащей HMW HA, может способствовать усилению ЕСМ и, таким образом, помогать защите поверхностей тела атопических пациентов.

Реакции гиперчувствительности делят на четыре типа по классификации Gell и Coombs. Гиперчувствительные расстройства часто включают более чем
10 один тип. Реакции типа I (немедленная гиперчувствительность) являются опосредованными IgE. Антиген связывается с IgE, который связывается с тучными клетками ткани и базофилами крови, запуская высвобождение заранее образованных медиаторов (например, гистамин, протеазы, хемотактические факторы) и синтез других медиаторов (например, простагландины, лейкотриены,
15 фактор активации тромбоцитов, цитокины). Данные медиаторы вызывают расширение кровеносных сосудов, повышенную проницаемость капилляров, гиперсекрецию слизи, спазм гладких мышц и инфильтрацию ткани эозинофилами, хелперными T-клетками типа 2 (T_H2) и другими воспалительными клетками. Реакции типа I типично развиваются меньше, чем через один час после
20 воздействия антигена. Реакции гиперчувствительности типа I лежат в основе всех атопических расстройств (например, аллергическая астма, ринит, конъюнктивит) и многих аллергических расстройств (например, анафилаксия, некоторые случаи ангиоотека, крапивница, аллергии на латекс и некоторые пищевые продукты). Термины атопия и аллергия часто используются взаимозаменяемо, но, как указано
25 выше, являются отличными. Атопия представляет собой преувеличенный IgE-опосредованный иммунный ответ; все атопические расстройства представляют собой гиперчувствительные расстройства типа I. Аллергия представляет собой преувеличенный иммунный ответ на чужеродный антиген, независимо от механизма. Таким образом, все атопические расстройства считаются
30 аллергическими, но многие аллергические расстройства (например, гиперчувствительный пневмонит) не являются атопическими. Аллергические расстройства являются самыми обычными расстройствами у людей.

Атопические расстройства чаще всего поражают нос, глаза, кожу и легкие. Данные расстройства включают конъюнктивит, наружный атопический дерматит,
35 иммуноопосредованную крапивницу, иммуноопосредованный ангиоотек, острую аллергию на латекс, некоторые аллергические расстройства легкого (например,

аллергическая астма, IgE-опосредованные компоненты аллергического бронхолегочного аспергиллеза), аллергический ринит и аллергические реакции на ядовитые жаля.

Субъект, которому вводится композиция НМВ НА, может иметь генетический фактор риска, ассоциированный с атопией или аллергическим заболеванием, как, например, ген или вариацию предрасположенности (Portelli MA *et al.*, "Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association", *Clinical & Experimental Allergy*, 2014, 45:21-21; Tamari M *et al.*, "Genome-wide Association Studies of Atopic Dermatitis", *Journal of Dermatology*, 2014, 41:213-220; Hinds DA *et al.*, "A Genome-Wide Association Meta-Analysis of Self-reported Allergy Identifies Shared and Allergy-Specific Susceptibility Loci", *Nat Genet*, 2013, 45(8): 907–911; Bønnelykke, K *et al.*, "Meta-analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization". *Nature Genetics*, 2013, 45 (8): 902–906; Saunders SP *et al.*, "Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects," *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5): 1121–1129. В некоторых воплощениях субъект имеет ген или генетическую вариацию предрасположенности (например, полиморфизм) в локусе, ассоциированном с атопией, таком как C11orf30, STAT6, SLC25A46, HLA-DQB1, IL1RL1/IL18R1, TLR1/TLR6/TLR10, LPP, MYC/PVT1, IL2/ADAD1, HLA-B/MICA, Tmem79/Matt или комбинация двух или более чем двух из вышеописанных.

Кератоконус

В некоторых воплощениях субъект, которому местно вводят композицию НМВ НА, имеет кератоконус (КК). Кератоконус представляет собой прогрессирующее заболевание глаза, при котором обычно круглая роговица утончается и начинает выпячиваться до конусоподобной формы. Эта форма конуса преломляет свет, когда он поступает в глаз на его пути к светочувствительной сетчатке, вызывая искаженное изображение. Кератоконус может случаться с одним или обоими глазами и часто начинается на протяжении тинейджерского возраста человека или возраста 20 с небольшим лет.

По мере того, как роговица становится более неправильной по форме, она вызывает развитие прогрессирующей близорукости и неправильного астигматизма, создавая дополнительные проблемы с нарушенным и размытым зрением. Также может случаться ослепление ярким светом и светочувствительность.

Часто пациенты с кератоконусом сталкиваются с изменениями рецепта их очков каждый раз, когда они посещают их лечащего офтальмолога.

На таких поверхностях, как кожа, возраст проявляет себя сухостью, снижением эластичности и сопутствующими жалобами на зуд. Зуд и местное раздражение являются одними из отличительных признаков атопии. Он глазу он может провоцировать натирание глаз. Натирание глаз опять-таки считается фактором риска (Galvin V *et al.*, "Keratoconus: An Inflammatory Disorder?", *Eye*, 2015, 29:843-859), так как оно приводит к нарушению баланса цитокинов на глазной поверхности, которое может быть одним из факторов риска развития КС (Balasubramanian SA *et al.*, "Effects of Eye Rubbing on the Levels of Protease, Protease Activity, and Cytokines in Tears: Relevance in Keratoconus," *Clin Exp Optom*, 2013, 96(2):214-218). Как указано выше, IL-4 мог бы быть особенно важным в синтезе человеческого IgE и может иметь важную роль в осуществлении контроля тучных клеток и продукции IgE при атопическом дерматите. Здесь применение НА могло бы уменьшать тяжесть КС (Kolozsvári BL *et al.*, "Association Between Mediators in the Tear Fluid and the Severity of Keratoconus", *Ophthalmic Res.*, 2014, 51:46–51).

Патофизиология КС в настоящее время не считается непосредственно воспалительной по природе, но квазивоспалительной, т.е. связанной или ассоциированной с воспалением (McMonnies CW, "Inflammation and Keratoconus", *Optometry and Vision Science*, Feb 2015, 92(2):e35-e41), включающей специфические субклинические воспалительные процессы (Lema I *et al.*, "Inflammatory Molecules in the Tears of Patients with Keratoconus", *Ophthalmology*, 2005,112:654–659; and Lema I *et al.*, "Subclinical Keratoconus and Inflammatory Molecules from Tears", *Br J Ophthalmol*, 2009;93:820–824). Данный процесс включает провоспалительные медиаторы в слезной пленке, такие как IL-6 и MMP-9 (Jun AS *et al.*, "Subnormal Cytokine Profile in the Tear Fluid of Keratoconus Patients," *PLoS One*, 2011;6:1–8). Параллельно роговичному КС, фибробласты демонстрируют повышенную способность к связыванию с IL-1 (Fabre EJ *et al.* "Binding Sites for Human Interleukin 1 Alpha, Gamma Interferon and Tumor Necrosis Factor on Cultured Fibroblasts of Normal Cornea and Keratoconus," *Curr Eye Res*, 1991;10:585–592), свидетельствуя о связи с воспалением. При развитии КС исходные изменения в строме роговицы могут запускать начало аномалии контура. Усиленная аномалия затем будет запускать повышенное напряжение на поверхности роговицы. Здесь эпителий играет ключевую роль в поддержании цитокинового гомеостаза поверхности, и роговицы с КС имеют повышенную экспрессию IL-1 α и IL-1 β (Zhou L *et al.*, "Expression of Wound Healing and Stress-Related Proteins in Keratoconus Corneas, *Curr Eye Res*, 1996, 15:1124–1131; Bosnar D *et al.*, "Influence of Interleukin-1 α and Tumor Necrosis Factor- α Production on Corneal Graft Survival", *Croat Med J*,

2006, 47(1):59-66 и Pearson AR *et al.*, "Does Ethnic Origin Influence the Incidence or Severity of Keratoconus?," *Eye (Lond)*, 2000;14(Pt 4):625–628). Было показано то, что эпителий роговицы секретирует IL-1 после раны или повреждения ткани, а также после апоптоза (Wilson SE *et al.*, "Epithelial Injury Induces Keratocyte Apoptosis: Hypothesized Role for the Interleukin-1 System in the Modulation of Corneal Tissue Organization and Wound Healing," *Exp Eye Res*, 1996, 62(4):325-327). В общем, IL-1 α подвергается повышающей регуляции не только во время воспаления, но также и посредством травмы роговицы (West-Mays JA *et al.*, "Repair Phenotype in Corneal Fibroblasts is Controlled by an Interleukin-1 α Autocrine Feedback Loop", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, June 1997, 38(7):1367-1379). В то же самое время фибробласты от пациентов с КС демонстрируют повышенную экспрессию рецепторов IL-1 α (Bureau J *et al.*, "Modification of Prostaglandin E2 and Collagen Synthesis in Keratoconus Fibroblasts Associated with an Increase of Interleukin 1 Alpha Receptor Number," *C R Acad Sci III*, 1993, 316:425–430). Другим ключевым участником может быть IL-17 – провоспалительный цитокин, который ассоциирован со многими хроническими воспалительными состояниями (). Интересно то, что Jun *et al.* (2011) выявили повышенные уровни IL-17 в образцах слезной жидкости пациентов с КС. IL-17 был ассоциирован с патогенными механизмами при воспалении роговицы посредством стимулирования стромальных клеток к секреции разных провоспалительных цитокинов (Maertzdorf J *et al.*, "IL-17 Expression in Human Herpetic Stromal Keratitis: Modulatory Effects on Chemokine Production by Corneal Fibroblasts," *J Immunol*, 2002 Nov 15, 169(10):5897-5903), включая IL-6, IL-8, и внутриклеточную молекулу адгезии 1 (ICAM-1) (Gabr MA *et al.*, "Interleukin-17 Synergizes With IFN γ or TNF α to Promote Inflammatory Mediator Release and Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Expression in Human Intervertebral Disc Cells," *J Orthop Res*, 2011, 29(1):1-7). Как утверждается выше, HA, несмотря на его простую структуру, имеет множество способов взаимодействия с многочисленными белками (Vigetti D *et al.*, "Hyaluronan Synthesis is Inhibited by Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase Through the Regulation of HAS2 Activity in Human Aortic Smooth Muscle Cells," *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(10):7917-7924). Как утверждается Vignetti *et al.* (2011), HMW HA (больше 1000 кДа) и CD44 индуцирует миграцию клеток и стимулирует процесс заживления ран (Tzircotis G *et al.*, "Chemotaxis Towards Hyaluronan is Dependent on CD44 Expression and Modulated by Cell Type Variation in CD44-Hyaluronan Binding", *Journal of Cell Science*, 2005, 118(21):5119-5128); кроме того, направленность миграции клеток

5 сильно зависит от экспрессии CD44 и от градиента HA в среде внеклеточного матрикса (ECM) (Acharya PS *et al.*, Fibroblast Migration is Mediated by CD44-Dependent TGF Beta Activation," *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 9):1393-1402)). Другое занятие HA включает регуляцию и связывание факторов роста и регуляцию ферментативных активностей.

10 Так как атопия является фактором риска для развития КС, в качестве профилактики для предупреждения или задержки начала КС данную композицию можно вводить местно на глазную поверхность атопических пациентов в возрасте младше 30 лет и у всех молодых носящих контактные линзы, так как ношение контактных линз вызывает изменения роговичной ткани, аналогично атопии.

15 Возможно HMW HA может вводиться местно на глазную поверхность до, во время или после одного или более чем одного лечения КС, такого как: сшивание роговицы (CXL), сделанные на заказ мягкие контактные линзы, газопроницаемые контактные линзы, «совмещенные» контактные линзы, гибридные контактные линзы, склеральные и полусклеральные линзы, контактные линзы-протезы, нанесенные хирургически роговичные вставки (например, продукты Intacs), направляемая топографией кондуктивная кератопластика, пересадка роговицы или комбинация двух или более чем двух из перечисленных выше.

20 Дополнительные компоненты

25 Возможно данная композиция дополнительно включает одно или более чем одно биоактивное средство (например, гидрофобный активный ингредиент). Термин «биоактивное средство» в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к любому веществу, которое имеет влияние на 30 человеческого субъекта или животного субъекта, не являющегося человеком, при введении в эффективном количестве для того, чтобы влиять на ткань. Данное биоактивное средство может представлять собой любой класс вещества, как, например, молекула лекарственного средства или биологический препарат (например, полипептид, углевод, гликопротеин, иммуноглобулин, нуклеиновая 35 кислота), может представлять собой природные продукты или полученные искусственно и может действовать посредством любого механизма, такого как фармакологический, иммунологический или метаболический. Примеры классов биоактивных средств включают вещества, которые модифицируют давление глаза (например, ингибиторы ферментов), и антиангиогенные средства. Некоторые конкретные примеры биоактивных средств включают стероиды (например, кортикостероиды), антибиотики, иммунодепрессанты, иммуномодулирующие

средства, такролимус, активатор плазмينا, антиплазмин и циклоспорин А. В некоторых воплощениях данный биоактивный агент представляет собой стероид или антибиотик для лечения или предупреждения инфекции глаза; лекарственное средство против глаукомы, такое как аналог простагландина, бета-блокатор, альфа-агонист или ингибитор карбоангидразы; средство для облегчения глазной аллергии, такое как гистаминный антагонист или нестероидное противовоспалительное лекарственное средство; или мидриатическое средство. К сожалению, в некоторых случаях биоактивное средство или средства, включенные в данную композицию, могут быть раздражающими или повреждающими глаз или эпителиальную поверхность (например, циклоспорин А). Преимущественно посредством его реологических свойств и других свойств высокомолекулярная НА в композиции может облегчать и/или защищать эпителий, как, например, эпителий глаза, от раздражающих и/или повреждающих эффектов биологически активного средства или средств в данной композиции (т.е. биоактивное средство было бы более раздражающим или более повреждающим для эпителиальной поверхности при введении без высокомолекулярной НА).

В некоторых воплощениях биоактивное средство, включенное в композицию HMW НА, представляет собой иммуномодулирующее средство. HMW НА может делать среду на эпителиальной поверхности более располагающей для активности иммуномодулирующего средства, усиливая или облегчая действие данного иммуномодулирующего средства.

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

В некоторых обстоятельствах может быть желательным включение в данную композицию одного или более чем одного консерванта или детергента. Часто такие консерванты и детергенты являются вызывающим раздражение или повреждение эпителия, такого как глазной эпителий. Преимущественно посредством ее реологических свойств и других свойств данная композиция может смягчать и/или защищать эпителий от раздражающих и/или повреждающих эффектов консерванта или детергента в данной композиции. Таким образом, в некоторых воплощениях данная композиция дополнительно содержит консервант или детергент, который вызывает раздражение или повреждение эпителия, такого как глазной эпителий (т.е. консервант или детергент, который был бы более раздражающим или более повреждающим эпителий при введении без

высокомолекулярной НА). В некоторых воплощениях данная композиция не содержит консервант или детергент.

5 В некоторых воплощениях данная композиция включает циклоспорин А, цеталконияхлорид, тилоксапол или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых.

10 В некоторых воплощениях данная композиция включает биоактивное средство, которое представляет собой иммунодепрессант (например, ингибитор Т-клеток, такой как циклоспорин А, такролимус или сиролимус; антиметаболит; алкилирующее средство; ингибитор TNF (например, инфликсимаб, этанерцепт или адилумаб); ингибитор лимфоцитов; или ингибитор интерлейкина); простагландин (например, латанопрост), аналог простагландина или другое средство, которое уменьшает внутриглазное давление; антигистаминное средство и/или стабилизатор тучных клеток (например, кетотифен), или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых. Эпителиальная поверхность, на которую 15 местно вводится данная композиция, может быть глазной поверхностью или поверхностью, не являющейся глазной. Данная композиция может дополнительно включать консервант и/или детергент, или в ней отсутствует какой-либо консервант или детергент.

20 В некоторых воплощениях данная композиция включает биоактивное средство, которое представляет собой противовоспалительное средство, выбранное среди следующих: глюкокортикоид или другой стероид (например, преднизон, кортизона ацетат, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флуорокортизона ацетат, дезоксикортизона ацетат, альдостерон), нестероидное противовоспалительное 25 лекарственное средство (например, салицилаты, арилалкановые кислоты, 2-арилпропионовые кислоты, N-арилантраниловые кислоты, оксикамы, коксибы или сульфонанилиды), Cox-2-специфичный ингибитор (например, валдекоксиб, целекоксиб или рофекоксиб), лефлуномид, золота тиоглюкоза, золота тиомалат, ауорофин, сульфасалазин, гидроксихлорохин, миноциклин, белок, связывающий 30 TNF-альфа (фактор некроза опухолей-альфа) (например, инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб), абатацепт, анакинра, интерферон-бета, интерферон-гамма, интерлейкин-2, противоаллергическая вакцина, антигистаминное средство, антилейкотриен, бета-агонисты, теофиллин или антихолинергическое средство, антибиотик, такролимус или ретиноид.

В некоторых воплощениях данная композиция включает один или более чем один растворитель, соразтворитель, средство, уменьшающее раздражение, смягчитель, консервант, антиоксидант, увлажнитель или солюбилизатор.

5 В некоторых воплощениях данная композиция вводится субъекту до, во время и/или после введения субъекту другой композиции, содержащей биоактивное средство. В некоторых обстоятельствах может быть желательным включать один или более чем один консервант или детергент в другую композицию. Как указано выше, часто такие консерванты и детергенты являются вызывают раздражение или повреждение глаз, и некоторые биоактивные средства 10 сами могут вызывать раздражение или повреждение глаз. Преимущественно посредством ее реологических свойств и других свойств данная композиция может смягчать и/или защищать глаз от раздражающих и/или повреждающих эффектов биоактивного средства, консерванта и/или детергента в другой композиции. Таким образом, биоактивное средство, консервант и/или детергент в другой композиции 15 были бы более раздражающими или более повреждающими для эпителия, как, например, эпителия глаза, при введении без данной композиции.

В некоторых воплощениях другая композиция, которая вводится до, во время или после композиции HMW HA, включает иммуностимулирующее средство. HMW HA может создавать среду на эпителиальной поверхности более 20 располагающей к активности иммуномодулирующего средства, усиливая или облегчая действие иммуномодулирующего средства.

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

25 В некоторых воплощениях эпителиальной поверхностью является глазная поверхность, а другой композицией является иммунодепрессант (например, ингибитор Т-клеток, такой как циклоспорин А, такролимус или сиролимус; антиметаболит; алкилирующий агент; ингибитор TNF (например, инфликсимаб, этанерцепт или адилумаб); ингибитор лимфоцитов или ингибитор интерлейкина), 30 простагландин (например, латанопост); аналог простагландина или другое средство, которое уменьшает внутриглазное давление; антигистаминное средство и/или стабилизатор тучных клеток (например, кетотифен) или комбинация двух или более чем двух из вышеупомянутых. Другая композиция может дополнительно включать консервант и/или детергент, или быть лишена какого-либо консерванта 35 или детергента.

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

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

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

В некоторых воплощениях консервант или детергент, включенный в данную композицию, представляет собой консервант или детергент, который вызывает повреждение тканей роговицы, таких как эпителий роговицы, эндотелий, строма, и поверхностей контакта, таких как мембраны, в отсутствие введенной HMW HA.

В некоторых воплощениях консервант или детергент, включенный в жидкую или другую композицию, выбран из группы, состоящей из консерванта на основе четвертичного аммония (например, бензалкония хлорид (BAK) или цеталкония хлорид), хлорбутанола, эдетата динатрия (EDTA), поликвотернария-1 (например, консервант Polyquad™), стабилизированного окислителя (например, стабилизированный оксихлор комплекс (например, консервант Purite™)), ионного буферизованного консерванта (например, консервант sofZia™), полигексаметилен бигуанида (PHMB), натрия пербората (например, консервант GenAqua™), тилопаксола и сорбата.

Данная композиция может представлять собой продукт для здоровья и красоты, такой как продукт, выбранный из продукта для ванной и душа, продукта для ухода за младенцами и детьми, средства ухода при загаре, шампуня, кондиционера для волос, лосьона для тела, твердого или жидкого мыла, средства для укладки волос, крема для бритья, продукта после бритья, крема для рук и ногтей, крема для лица, очищающего лосьона для лица, одеколona, ополаскивателя для полости рта или зубной пасты. В некоторых воплощениях композиция представляет собой косметический продукт, такой как тональный крем, тушь для ресниц, тени для глаз, карандаш для подводки век, очищающее средство, скраб, маску для лица, средство для подтяжки кожи, тональный крем, масло для

тела, средство для ухода при загаре, гель для душа, крем для глаз, крем для рук и кутикулы или пудра для макияжа.

5 Данная композиция может наноситься рукой или аппликатором, в зависимости от эпителиальной поверхности. В некоторых воплощениях данная композиция вводится с использованием аппликатора, такого как пипетка, тампон, косметическая подушечка, косметическая салфетка, ватная палочка, влажная салфетка, спонж, марля, пуховка, щеточка или адгезивный, или неадгезивный бандаж или контактные линзы.

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

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

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

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

25 Субъект может иметь или может не иметь сухой кератит (типа недостаточности слезной жидкости или типа качественного сухого кератита) во время введения композиции в глаз субъекта. В некоторых воплощениях терапевтических или профилактических способов данным состоянием является раздражение, дискомфорт, воспаление, иммунный ответ или комбинация двух или более чем двух из вышеупомянутых на глазной поверхности, и глаз субъекта, на который вводится данная жидкость, не имеет недостаточности слезной жидкости (ATD) во время введения жидкости (т.е. в отсутствие ATD). В некоторых воплощениях терапевтических или профилактических способов данным состоянием является раздражение, дискомфорт, воспаление, иммунный ответ или комбинация двух или более чем двух из вышеупомянутых на глазной поверхности, и глаз субъекта, на который вводится данная жидкость, не имеет качественного сухого кератита во время введения жидкости (т.е. в отсутствие качественного сухого кератита). В некоторых воплощениях терапевтических или

30

35

профилактических способов данным состоянием является раздражение, дискомфорт, воспаление, иммунный ответ или комбинация двух или более чем двух из вышеупомянутых на глазной поверхности, и глаз субъекта, на который вводится данная жидкость, не имеет сухого кератита во время введения жидкости (т.е. в отсутствие недостаточности слезной жидкости или качественного сухого кератита).

В некоторых воплощениях терапевтических или профилактических способов данным состоянием является раздражение, дискомфорт, воспаление, иммунный ответ или комбинация двух или более чем двух из вышеупомянутых на глазной поверхности, и субъект не страдает от недостаточности объема слезной жидкости; однако, данный субъект имеет ненормальность глазной поверхности (топографическую ненормальность), включающую поднятия на роговице или где-нибудь на поверхности глаза, которые не покрывает нормальная слезная пленка (слезная пленка с нормальным поверхностным натяжением и вязкостью), приводя к областям трения на глазной поверхности.

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

Другим аспектом данного изобретения является набор, содержащий композицию NMW HA для осуществления способов по изобретению. Возможно данный набор включает аппликатор для нанесения композиции на желательную эпителиальную поверхность.

Возможно данный набор дополнительно содержит контейнер, содержащий данную композицию. Такой как бутылка, пробирка, чаша или пакетик.

Аппликатор может быть предварительно обработан композицией или содержит данную композицию.

В некоторых воплощениях данный аппликатор представляет собой тампон, косметическую подушечку, косметическую салфетку, ватную палочку, влажную

салфетку, спонж, марлю, пуховку, щеточку, кисть, гребень, пипетку или адгезивный, или неадгезивный бандаж.

Контейнер данного набора может включать крышку, выбранную из насоса, распылителя или колпачка.

5 В некоторых воплощениях данный набор дополнительно содержит инструкции для нанесения композиции на эпителиальную поверхность посредством местного введения композиции на эпителиальную поверхность и возможно инструкции для восстановления гиалуроновой кислоты на
10 эпителиальной поверхности, характеризующейся недостаточностью количества или функции гиалуроновой кислоты.

В другом воплощении данный набор содержит композицию, описанную в данном документе, в виде жидкости и одну или более чем одну бандажную контактную линзу. Бандажные контактные линзы могут быть упакованы вместе с композицией в том же самом контейнере (с бандажными контактными линзами, находящимися в контакте с данной композицией), или бандажные контактные
15 линзы могут находиться отдельно от жидкости, упакованными в отдельные контейнеры. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы, блистерную упаковку и т.д. Данные контейнеры могут быть образованы из целого ряда материалов, таких как стекло или пластмасса.

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

25 Возможно данный набор может включать аппликатор или устройство для дозирования глазных капель (например, глазная пипетка), которое может служить или может не служить в качестве контейнера для жидкости в наборе перед тем, как осуществляются доступ к наружной упаковке набора (например, открытие), т.е. устройство для дозирования глазных капель может функционировать так, чтобы
30 содержать жидкость, предоставляемую в наборе, к которому не осуществлялся доступ (неоткрытом), или может быть пустым и принимать жидкость после доступа к набору. Возможно данный набор может включать этикетку или листок-вкладыш в упаковке с напечатанными или цифровыми инструкциями для применения данного набора, например, для осуществления способа по изобретению.

35 Наборы по изобретению могут включать упаковочный материал, который компартиментализован для принятия одного или более чем одного контейнера,

такого как флаконы, пробирки и тому подобное, причем каждый контейнер(ры) включает один из отдельных элементов, подлежащих применению в способе, описанном в данном документе. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических продуктов включают, в качестве примера, только 5 упаковочные материалы согласно патентам США № 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают блистерные упаковки, бутылки, пробирки, насосы, мешки, флаконы, легко-плотно запечатанные контейнеры, шприцы, бутылки и любой подходящий упаковочный материал для запечатанного препарата и намеченного способа введения и лечения, но не 10 ограничиваются ими.

Данный набор может включать один или более чем один дополнительный контейнер, каждый с одним или более чем одним из разных желательных материалов с коммерческой и пользовательской точки зрения для применения композиций, описанных в данном документе. Неограничивающие примеры таких 15 материалов включают буферы, разбавители, носитель, упаковку, контейнер, флакон и/или пробирку, этикетки с перечислением содержимого и/или инструкций для применения и листки-вкладыши в упаковке с инструкциями для применения, но не ограничиваются ими.

Этикетка может находиться на или быть ассоциированной с контейнером. 20 Этикетка может находиться на контейнере, когда буквы, числа или другие знаки, образующие этикетку, присоединяются, отливаются или гравированы на самом контейнере; этикетка может быть ассоциированной с контейнером, когда она присутствует в пределах тары или носителя, который также содержит контейнер, например, в виде листка-вкладыша в упаковке. Этикетка может использоваться для 25 указания того, что содержимое подлежит применению для конкретного терапевтического применения. На этикетке также могут быть указаны руководства по применению содержимого, как, например, в способах, описанных в данном документе.

В некоторых воплощениях данного набора жидкость может присутствовать в 30 упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более чем одну стандартную лекарственную форму, содержащую композицию, раскрытую в данном документе. Данная упаковка может, например, содержать металлическую или пластмассовую фольгу, как, например, блистерная упаковка. Данная упаковка или дозирующее устройство может сопровождаться инструкциями 35 для введения.

Жидкий препарат

Как указано выше, НА, используемая в композициях и способах по изобретению, является высокомолекулярной (НМВ). В некоторых воплощениях гиалуроновая кислота данной жидкости имеет характеристическую вязкость больше, чем 2,5 м³/кг. В некоторых воплощениях данная гиалуроновая кислота имеет характеристическую вязкость больше, чем 2,9 м³/кг.

Кроме того, в случаях, в которых эпителиальная поверхность представляет собой эпителий глазной поверхности, концентрация НМВ НА и/или аналога НМВ НА предпочтительно составляет меньше 0,2% масс./об. В других случаях, в которых эпителиальная поверхность представляет собой эпителий кожи, например, концентрация НМВ НА и/или аналога НМВ НА предпочтительно находится в пределах интервала от 0,2% до 3,0% масс./об.

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

Связь между молекулярной массой и характеристической вязкостью $[\eta]$ в м³/кг задается посредством уравнения Марка-Хувинка:

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

причем M_{gm} представляет собой молекулярную массу в МДа и коэффициенты

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

и

$$a = 0,6691$$

значения которых для k и a обнаружили как самые прогностические.

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

первичную упаковку (монодоза или флакон). В случае монодоз это может осуществляться посредством способа выдувания-наполнения-запаивания (BFS). Для глазных применений данная композиция предпочтительно является стерильной. Для таких применений, как кожное, например, данная композиция может быть стерильной, но не обязательно.

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

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

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

В одном воплощении жидкость, используемая в способе или наборе по изобретению, имеет характеристики, перечисленные в Таблице 1:

Таблица 1

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

Определения

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

Термин «недостаточность» в контексте НА на эпителиальной поверхности
15 означает недостаток в количестве или структуре НА (мембраносвязанной НА или несвязанной НА) по отношению к тому, что является физиологически нормальным, или недостаток в одной или более чем одной биологической функции НА, которая является нормальной для внеклеточного пространства в пределах эпителия и тканей, расположенных непосредственно под ним, в данной анатомической
20 локализации. Известны способы определения содержания и размера НА *in vivo* (Cowman MK, "Hyaluronan and Hyaluronan Fragments", *Adv Carbohydr Chem Biochem.*, 2017, 74:1-59, и, в частности, глава 6: Experimental Determination of NA Content and Size In Vivo, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте).

Фраза «эффективное количество» в контексте введенной композиции
25 относится к необходимому количеству данной композиции для получения желательного результата, такого как восстановление (полное или частичное) НА или одной или более чем одной биологической функции НА в желательной анатомической локализации. В некоторых воплощениях эффективное количество
30 может представлять собой количество, способное предупредить, задерживать начало лечения или уменьшать интенсивность заболевания или состояния, или способное иным образом давать намеченный терапевтический эффект.

Термин «эпителиальная поверхность» означает поверхность тела, главным образом состоящую из эпителиальных клеток. Эпителии представляют собой
35 листки клеток, которые покрывают большинство поверхностей организма. Эпителии представляют собой группу тканей, выполняют широкий спектр функций

и принимают разные клеточные организации и структуру для осуществления данных функций. Данный эпителий может быть любым типом эпителия. Он может быть кератинизированным (ороговевающим), таким как кожа, некератинизированным, таким как поверхность полости рта, пищевода и вагины. Например, данный

5 эпителий может быть простым плоским эпителием (например, альвеолярные мешочки легких и выстилка сердца, кровеносных сосудов и лимфатических сосудов), простым кубическим эпителием (например, в протках и секреторных частях маленьких желез и в почечных канальцах), простым цилиндрическим эпителием (например, реснитчатые ткани в бронхах, маточных трубах и матке;

10 гладкие (нереснитчатые) ткани в пищеварительном тракте и мочевом пузыре), псевдомногослойным цилиндрическим эпителием (например, реснитчатая ткань, выстилающая трахею и значительную часть верхних дыхательных путей), многослойным плоским эпителием (например, выстилающим пищевод, полость рта и вагину), многослойным кубическим эпителием (например, потовые железы,

15 слюнные железы, молочные железы), многослойным цилиндрическим эпителием (например, мужской мочеиспускательный канал и протоки некоторых желез), переходным эпителием (например, выстилающим мочевой пузырь, мочеиспускательный канал и мочеточники) или любой комбинацией двух или более чем двух из вышеупомянутых.

20 Эпителиальные клетки обычно характеризуются присутствием плотных контактов, срастающихся контактов и десмосом. Эпителиальные клетки типично являются поляризованными с апикальной поверхностью, обращенной в полость или во внешнюю среду, и базальной поверхностью, обращенной к базальной мембране. Данная композиция может вводиться местно на апикальную

25 поверхность или на базальную поверхность, если экспонированной является базальная поверхность. Эпителиальная поверхность может быть интактной или непрерывной, или прерывистой, как, например, в результате травмы.

Фраза «биологическая функция гиалуроновой кислоты» означает одну или более чем одну функцию биологической НА в рассматриваемой ткани, такой как

30 эпителий. Например, в зависимости от анатомической локализации эпителия, функция НА может включать одно или более чем одно из следующего: гидратация, связывание воды НА в пределах внеклеточного матрикса (обеспечивая транспорт питательных веществ, катаболитов и газов, питая посредством этого ткани), смазывание, способность к заполнению пространства, каркас, через который

35 мигрируют клетки, вязкость ткани, поглощение ударов, утилизация свободных радикалов, взаимодействие цитокинов и модуляция каждого из воспаления,

миграции, пролиферации и дифференциации клеток посредством рецепторов HA (см., например, Dicker KT *et al.*, "Hyaluronan: A Simple Polysaccharide with Diverse Biological Functions", *Acta Biomater*, 2014, 10(4):1558–1570)).

5 Термин «выделенный», при использовании в качестве модификатора композиции, означает то, что композиции получены посредством вмешательства
человека или выделены из среды, в которой они встречаются в природе *in vivo*. В
общем, композиции, отделенные таким образом, по существу не содержат одного
или более чем одного вещества, с которым они обычно ассоциированы в природе,
например, одного или более чем одного белка, нуклеиновой кислоты, липида,
10 углевода, клеточной мембраны. «По существу чистая» молекула может быть
объединена с одной или более чем одной другой молекулой. Таким образом,
термин «по существу чистый» не исключает комбинации композиций.
Существенная чистота может составлять по меньшей мере примерно 60% или
более молекулы по массе. Чистота также может составлять примерно 70% или
15 80%, или более и может быть больше, чем, например, 90% или более. Чистоту
можно определять любым подходящим способом, включающим, например, УФ
спектроскопию, хроматографию (например, ВЭЖХ (высокоэффективная
жидкостная хроматография), в газовой фазе), гель-электрофорез (например, с
окрашиванием серебром или кумасси) и анализ последовательности (для
20 нуклеиновой кислоты и пептида).

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

Термин «гиалуроновая кислота» или «HA» в том виде, в котором он
используется в данном документе, относится к гликозаминогликану, состоящему из
дисахаридных повторов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты,
30 обнаруженному в природе, также известному как гиалуронан (например,
прямоцепочечный гликозаминогликановый полимер, состоящий из повторяющихся
звеньев дисахарида [-D-глюкуроновая кислота-b1,3-N-ацетил-D-глюкозамин-b1,4-
]n), а также к производным гиалуронана, имеющим химические модификации,
таким как сложные эфиры гиалуронана, амидные производные, акил-аминные
35 производные, низкомолекулярные и высокомолекулярные формы гиалуронанов, и
поперечно сшитые формы, такие как гиланы. Таким образом, данная дисахаридная

цепь может быть линейной или нелинейной. Гиалуронан может быть поперечно сшитым посредством присоединения сшивающих агентов, таких как тиолы, метакрилаты, гексадециламиды и тирамины. Гиалуронан также может быть непосредственно поперечно сшитым с использованием формальдегида и дивинилсульфона. Примеры гиланов включают гилан А (поперечно сшитый формальдегидом гликозаминогликановый полимер), гилан В (поперечно сшитый дивинилсульфоном гликозаминогликановый полимер) и гилан C-F 20 (Cowman MK *et al.*, *Carbohydrate Polymers* 2000, 41:229-235; Takigami S *et al.*, *Carbohydrate Polymers*, 1993, 22:153-160; Balazs EA *et al.*, "Hyaluronan, its cross-linked derivative—Hylan—and their medical applications", in *Cellulosics Utilization: Research and Rewards in Cellulosics*, Proceedings of Nisshinbo International Conference on Cellulosics Utilization in the Near Future (Eds Inagaki, H and Phillips GO), Elsevier Applied Science (1989), NY, pp.233-241; Koehler L *et al.*, *Scientific Reports*, 2017, 7, article no. 1210 и Pavan M *et al.*, *Carbohydr Polym*, 2013, 97(2): 321-326; каждая из которых включается в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте).

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

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

Термин «с ослабленным иммунитетом» в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к субъекту с врожденной, приобретенной или индуцированной неспособностью развивать нормальный иммунный ответ. Субъект с ослабленным иммунитетом, следовательно, имеет ослабленную или нарушенную иммунную систему по отношению к одному нормальному субъекту. Субъект с ослабленной или нарушенной иммунной системой имеет «иммунонедостаточность» или «состояние ослабленного иммунитета», которое ассоциировано с первичной или вторичной

недостаточностью, индуцированной или неиндуцированной, в одном или более чем одном элементе нормальной системы иммунной защиты. Состояние ослабленного иммунитета может быть обусловлено медицинским лечением, например, лучевой терапией, химиотерапией или другим подавляющим иммунитет

5 лечением, как, например, индуцировано лечением стероидами, циклофосфамидом, азатиоприном, метотрексатом, циклоспорином или рапамицином, в частности, в связи с лечением рака или лечением или предупреждением отторжения трансплантата. Присутствие состояния

10 ослабленного иммунитета у субъекта может быть диагностировано любой подходящей методикой, известной специалистам в данной области. Сильными индикаторами того, что может присутствовать состояние ослабленного иммунитета, является ситуация, когда случаются редкие заболевания или субъект заболевает от организмов, которые обычно не вызывают заболевания, особенно если субъект многократно заражается. Типично рассматриваются другие

15 возможности, такие как недавно приобретенные инфекции, например, ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), гепатит, туберкулез и т.д. Обычно, однако, доказательные диагнозы основываются на лабораторных анализах, в которых определяются точная природа состояния ослабленного иммунитета. Большинство анализов проводят на образцах крови. Кровь содержит антитела, лимфоциты, фагоциты и компоненты комплемента – все из главных иммунных компонентов, которые могут вызывать иммунонедостаточность. Анализ крови можно

20 использовать для определения того, находится ли число фагоцитарных клеток или лимфоцитов ниже нормального. Меньшее, чем нормальное число любого из двух данных типов клеток коррелирует с состоянием ослабленного иммунитета. Клетки крови также типично проверяют на их внешний вид. Иногда субъект может иметь нормальное число клеток, но данные клетки являются структурно дефектными. При низком числе лимфоцитов обычно проводится дополнительное тестирование для определения того, является ли уровень какого-либо конкретного типа лимфоцитов меньшим, чем нормальный. Анализ пролиферации лимфоцитов можно проводить

25 для определения того, могут ли лимфоциты отвечать на стимулы. Неспособность отвечать на стимуляторы коррелирует с состоянием ослабленного иммунитета. Уровни антител и уровни комплемента также могут быть определены для постановки диагноза присутствия состояния ослабленного иммунитета.

35 Термин «глазная поверхность» в том виде, в котором он используется в данном документе, относится к структурам глаза и прилежащих органов, включая роговицу, конъюнктиву, веки, ресницы, слезную пленку, главные и

вспомогательные слезные железы и мейбомиевы железы. Таким образом, слезы как в показателях индивидуальных компонентов в месте продукции, так и в виде пленки на поверхности глаза включаются в термин «глазная поверхность» (см. Craig JP *et al.*, "TFOS DEWS II Definition and Classification Report", *The Ocular Surface*, 2017, 15:276-283, которая включается в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте). Данная композиция может вводиться местно на одну или более чем одну часть глазной поверхности, включая, например, всю глазную поверхность.

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

Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными, и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и тому подобными. Также включенными являются соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобные. Типичные соли, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты,

трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и тому подобные. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см, например, Berge S. M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997), которые тем самым включаются посредством ссылки во всей их полноте). Соли присоединения кислоты основных соединений могут быть получены приведением в контакт форм свободного основания с достаточным количеством желательной кислоты с получением соли согласно способам и методикам, с которыми знаком квалифицированный специалист.

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

3583 Европейской фармакопеи 9.0, которая включена в данный документ посредством ссылки).

Термины «субъект», «пациент» и «индивид» в том виде, в котором они используются в данном документе, относятся к человеку или животному, не являющемуся человеком. Термин «субъект» также относится, например, к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбе, птицам и тому подобным. В некоторых воплощениях субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых воплощениях субъект представляет собой человека. В некоторых воплощениях субъект представляет собой птицу или рыбу. Таким образом, данные способы могут проводиться в медицинском учреждении и ветеринарном учреждении. Животный субъект, не являющийся человеком, может представлять собой, например, домашнее животное или животную модель глазного или неглазного заболевания. Данный субъект может находиться в любом возрасте или на любой стадии жизни. Например, в некоторых воплощениях субъект представляет собой младенца или подростка. В некоторых других воплощениях данный субъект является престарелым. В некоторых воплощениях данный субъект является атопическим (имеет атопию).

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

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

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

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

В некоторых воплощениях субъект имеет ослабленный иммунитет, т.е. находится в иммунодепрессивном состоянии.

Фраза «местное введение» используется в данном документе в ее традиционном смысле для обозначения местной доставки в желательный анатомический сайт, такой как эпителиальная поверхность (поверхность эпителия). Композиция, содержащая HMW HA, может наноситься прямо или непрямо на эпителиальную поверхность любым способом, который обеспечивает образование контакта эффективного количества данной композиции и эпителиальной поверхности. Например, данная композиция может непосредственно наноситься на эпителиальную поверхность, как, например, посредством глазных капель или промывания, или наноситься непрямо посредством агента доставки, который приводится в контакт с эпителиальной поверхностью. Примером агента доставки является частица (например, микрочастицы или наночастицы), которая покрыта композицией и/или высвобождает данную композицию на глазную поверхность. Такие частицы могут состоять из разных веществ, таких как природные или синтетические полимеры. В некоторых воплощениях сам агент доставки может вводиться в виде капель.

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

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

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

Пример 1 – многоцентровое многонациональное проспективное клиническое исследование на пациентах с тяжелым сухим кератитом – исследование HYLAN M

Многоцентровое многонациональное проспективное рандомизированное клиническое исследование на пациентах с тяжелым сухим кератитом (согласно первичным критериям ODISSEY) проводится в 12 центрах исследования в 9

странах. В пределах исследования NYLAN M пациентов рандомизировали в две группы: группу, остающуюся с самым эффективным идентифицированным ранее лечением индивидуальных пациентов, другую группу, переключенную на глазные капли с высокомолекулярной гиалуроновой кислотой (глазные капли Comfort Shield® с гиалуронатом натрия, не содержащие консервантов (i.com medical GmbH, Мюнхен, Германия), которые соответствуют воплощению Таблицы 1 в данном документе.

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

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

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

возвращаться к их исходной терапии с использованием аутологичной сыворотки. Остальные двое пациентов предпочитали глазные капли Comfort Shield® относительно глазных капель на основе аутологичной сыворотки и решали использовать глазные капли Comfort Shield® за пределами данного исследования.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ восстановления или пополнения гиалуроновой кислоты на эпителиальной поверхности субъекта, включающий местное введение композиции на эпителиальную поверхность субъекта, где указанная композиция содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, аналог высокомолекулярной гиалуроновой кислоты или их комбинацию, и причем указанная эпителиальная поверхность характеризуется недостаточностью количества или функции гиалуроновой кислоты.
2. Способ по п. 1, в котором эпителиальная поверхность является местом реакции гиперчувствительности у субъекта, и указанную композицию вводят местно профилактически на эпителиальную поверхность перед началом реакции гиперчувствительности.
3. Способ по п. 1, в котором эпителиальная поверхность является местом реакции гиперчувствительности у субъекта, и указанную композицию вводят местно терапевтически на эпителиальную поверхность после начала реакции гиперчувствительности.
4. Способ по п. 2 или 3, в котором реакция гиперчувствительности является локализованной.
5. Способ по п. 2 или 3, в котором реакция гиперчувствительности является системной.
6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором субъект имеет атопию.
7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором эпителиальная поверхность находится внутри организма.
8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором эпителиальная поверхность выстилает внутреннюю область полости организма.
9. Способ по любому из пп. 1-6, в котором эпителиальная поверхность находится снаружи организма.
10. Способ по любому из пп. 1-6, в котором эпителиальная поверхность представляет собой эпителий кожи.
11. Способ по любому из пп. 1-8, в котором эпителиальная поверхность представляет собой поверхность слизистой оболочки.
12. Способ по п. 11, в котором слизистая оболочка представляет собой слизистую глаза, уха, желудочно-кишечного тракта (например, рта, пищевода, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, ободочной кишки, слепой кишки, прямой кишки или ануса), респираторного тракта (например, носа, гортани, трахеи,

бронхиального дерева, альвеол легкого) или мочеполовых путей (например, мочевого пузыря, мочеточника, уретры, почек, семявыносящего протока, вульвы, вагины, шейки матки, матки, фаллопиевых труб).

5 13. Способ по любому из пп. 1-6, в котором эпителиальная поверхность представляет собой глазную поверхность (например, эпителий конъюнктивы или роговицы).

14. Способ по любому из пп. 1-6, в котором эпителиальная поверхность не является глазной поверхностью.

10 15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором указанная композиция является жидкой (например, жидкость, спрей, лосьон, аэрозоль).

16. Способ по любому из пп. 1-14, в котором указанная композиция является твердой (например, таблетка, капсула, гранула, порошок, пакетик, сухое порошковое ингаляционное средство, жевательная).

15 17. Способ по любому из пп. 1-14, в котором указанная композиция является полутвердой (например, крем, мазь, гель, желе, паста, лечебная мазь, бальзам, пенка, пена, трансдермальный пластырь, суппозиторий).

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором указанная композиция не содержит другого иммуномодулирующего средства, иммунодепрессивного средства или антибиотика.

20 19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором указанная композиция не содержит другого биоактивного средства (например, не содержит гидрофобного активного ингредиента).

25 20. Способ по любому из пп. 1-17, в котором указанная композиция дополнительно содержит биоактивное средство (например, гидрофобный активный ингредиент).

21. Способ по п. 20, в котором биоактивное средство содержит бактериостатическое или бактерицидное средство.

30 22. Способ по п. 20, в котором биоактивное средство содержит одно или более чем одно средство, выбранное из иммунодепрессанта (например, ингибитор Т-клеток, такой как циклоспорин А, такролимус или сиролимус; антиметаболит; алкилирующий агент; ингибитор TNF, такой как инфликсимаб, этанерцепт или адилумаб; ингибитор лимфоцитов или ингибитор интерлейкина), простагландина (летанопост), аналога простагландина или другого средства, которое уменьшает внутриглазное давление; и антигистаминного средства и/или стабилизатора тучных
35 клеток (например, кетотифен).

23. Способ по п. 20, в котором биоактивное средство содержит иммуномодулирующее средство, и где высокомолекулярная гиалуроновая кислота делает среду на эпителиальной поверхности более располагающей к активности иммуномодулирующего средства, усиливая или облегчая действие данного иммуномодулирующего средства.

24. Способ по п. 22 или 23, в котором эпителиальная поверхность представляет собой глазную поверхность.

25. Способ по п. 20, в котором данное биоактивное средство содержит противовоспалительное средство.

26. Способ по п. 25, в котором противовоспалительное средство выбрано из следующих: глюкокортикоид или другой стероид (например, преднизон, кортизона ацетат, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флудрокортизона ацетат, дезоксикортизона ацетат, альдостерон), нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (например, салицилаты, арилалкановые кислоты, 2-арилпропионовые кислоты, N-арилантраниловые кислоты, оксикамы, коксибы или сульфонанилиды), Cox-2-специфичный ингибитор (например, валдекоксиб, целекоксиб или рофекоксиб), лефлуномид, золота тиоглюкоза, золота тиомалат, ауорофин, сульфасалазин, гидроксихлорохин, миноциклин, белок, связывающий фактор некроза опухолей-альфа (TNF-альфа) (например, инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб), абатацепт, анакинра, интерферон-бета, интерферон-гамма, интерлейкин-2, противоаллергическая вакцина, антигистаминное средство, антилейкотриен, бета-агонисты, теофиллин или антихолинергическое средство, антибиотик, такролимус или ретиноид.

27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором указанная композиция дополнительно содержит один или более чем один растворитель, соразтворитель, средство, уменьшающее раздражение, смягчитель, консервант, актиоксидант, увлажнитель или солюбилизатор.

28. Способ по п. 20, в котором эпителиальная поверхность включает глазную поверхность, и в котором биоактивное средство вызывает раздражение или повреждение глаза в отсутствие высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и/или аналога высокомолекулярной гиалуроновой кислоты.

29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором указанная композиция дополнительно содержит консервант или детергент.

30. Способ по п. 29, в котором указанный консервант или детергент вызывает раздражение или повреждение глаза.

31. Способ по любому из пп. 1-30, в котором указанную композицию вводят до, во время и/или после введения субъекту другой композиции, при этом указанная другая композиция содержит: биоактивное средство (например, гидрофобный активный ингредиент), консервант, детергент или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых.

32. Способ по п. 31, в котором биоактивное средство содержит иммуномодулирующее средство, и в котором высокомолекулярная гиалуроновая кислота делает среду на эпителиальной поверхности более располагающей к активности иммуномодулирующего средства, усиливая или облегчая действие данного иммуномодулирующего средства.

33. Способ по п. 31 или 32, в котором эпителиальная поверхность включает глазную поверхность, и в котором биоактивное средство, консервант, детергент или комбинация вызывает раздражение или повреждение глаза в отсутствие высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и/или аналога высокомолекулярной гиалуроновой кислоты.

34. Способ по п. 31, в котором консервант или детергент представляет собой химический консервант или окислительный консервант.

35. Способ по п. 30, в котором консервант или детергент представляет собой консервант или детергент, который умерщвляет чувствительные микробные клетки посредством нарушения липидной структуры микробной клеточной мембраны, увеличивая посредством этого проницаемость микробной клеточной мембраны.

36. Способ по п. 30, в котором эпителиальная поверхность включает глазную поверхность, и в котором консервант или детергент представляет собой консервант или детергент, который вызывает повреждение тканей роговицы в отсутствие высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и/или аналога высокомолекулярной гиалуроновой кислоты.

37. Способ по п. 30, в котором эпителиальная поверхность включает глазную поверхность, и в котором консервант или детергент выбран из группы, состоящей из консерванта на основе четвертичного аммония (например, бензалкония хлорид (BAK)), хлорбутанола, эдетата динатрия (EDTA), поликвотернария-1 (например, консервант Polyquad™), стабилизированного окислителя (например, стабилизированный оксихлор комплекс (например, консервант Purite™)), ионного буферизованного консерванта (например, консервант sofZia™), полигексаметилена бигуанида (PHMB), натрия пербората (например, консервант GenAqua™) и сорбата.

38. Способ по любому из пп. 1-28, в котором указанная композиция дополнительно не содержит консервант (т.е. данная композиция лишена консерванта).

39. Способ по любому из пп. 1-38, в котором указанная композиция дополнительно содержит дополнительный гликозаминогликан (GAG), электролит (например, хлорид натрия), буфер (например, фосфатный буфер) или комбинацию двух или более чем двух из вышеупомянутых.

40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором указанная композиция представляет собой жидкость и местно вводится непосредственно на эпителиальную поверхность в виде капель или как промывка.

41. Способ по п. 40, в котором 1-3 капли жидкости вводят 1-3 раза в сутки.

42. Способ по любому из пп. 1-39, в котором указанную композицию местно вводят непосредственно на эпителиальную поверхность посредством агента доставки, который местно вводится на данную эпителиальную поверхность (например, частица, которая покрыта и/или высвобождает композицию на эпителиальную поверхность).

43. Способ по любому из пп. 1-42, в котором указанная композиция представляет собой продукт для здоровья и красоты, выбранный из продукта для ванной и душа, продукта для ухода за младенцами и детьми, средства для ухода при загаре, шампуня, кондиционера для волос, лосьона для тела, твердого или жидкого мыла, средства для укладки волос, крема для бритья, продукта после бритья, крема для рук и ногтей, крема для лица, очищающего лосьона для лица, одеколona, ополаскивателя для полости рта или зубной пасты.

44. Способ по любому из пп. 1-43, в котором указанная композиция представляет собой косметический продукт.

45. Способ по п. 44, в котором указанный косметический продукт представляет собой тональный крем, тушь для ресниц, тени для глаз, карандаш для подводки век, очищающее средство, скраб, маску для лица, средство для подтяжки кожи, тональный крем, масло для тела, средство для ухода при загаре, гель для душа, крем для глаз, крем для рук и кутикулы или пудру для макияжа.

46. Способ по любому из пп. 1-45, в котором указанную композицию вводят с использованием аппликатора.

47. Способ по п. 46, в котором указанный аппликатор выбран из следующих: пипетка, тампон, косметическая подушечка, косметическая салфетка, ватная палочка, влажная салфетка, спонж, марля, пуховка, щеточка или адгезивный, или неадгезивный бандаж.

48. Способ по любому из пп. 1-47, в котором высокомолекулярная гиалуроновая кислота и/или аналог высокомолекулярной гиалуроновой кислоты имеет характеристическую вязкость больше $2,5 \text{ м}^3/\text{кг}$.

5 49. Способ по любому из пп. 1-48, в котором высокомолекулярная гиалуроновая кислота и/или аналог высокомолекулярной гиалуроновой кислоты имеет характеристическую вязкость больше $2,9 \text{ м}^3/\text{кг}$.

10 50. Способ по любому из пп. 1-49, в котором эпителиальная поверхность включает глазную поверхность, и в котором указанная композиция имеет концентрацию меньше $0,2\%$ масс./об. высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и/или аналога высокомолекулярной гиалуроновой кислоты.

51. Способ по любому из пп. 1-50, в котором эпителиальная поверхность включает кожу, и в котором указанная композиция имеет концентрацию от $0,2\%$ до $3,0\%$ масс./об. высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и/или аналога высокомолекулярной гиалуроновой кислоты.

15 52. Способ по любому из пп. 1-51, в котором гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу по меньшей мере 3 миллиона Дальтон.

53. Способ по любому из пп. 1-52, в котором гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу в диапазоне от 3 миллионов до 4 миллионов Дальтон.

20 54. Способ по любому из пп. 1-53, в котором реакция гиперчувствительности ассоциирована с атопическим расстройством, выбранным из числа следующих: конъюнктивит, риноконъюнктивит, врожденный атопический дерматит (т.е. неассоциированный с IgE), экзогенный атопический дерматит (т.е. экзема, ассоциированная с IgE), иммуноопосредованная крапивница, иммуноопосредованный ангиоотек, острая (опосредованная IgE) аллергия на латекс, аллергическая астма, опосредованные IgE компоненты аллергического бронхолегочного аспергиллеза, аллергический ринит (сенная лихорадка), эозинофильный гастроэнтерит (EGE) и эозинофильный колит (ECO).

30 55. Способ по любому из пп. 1-54, в котором у субъекта имеется одно или более из следующего: атопический дерматит, аллергическая астма и аллергический ринит.

56. Способ по любому из пп. 1-55, в котором субъект имеет генетическую вариацию (например, полиморфизм), ассоциированную с атопией.

35 57. Способ по любому из пп. 1-56, в котором эпителиальная поверхность представляет собой место реакции гиперчувствительности, которая представляет собой аллергическую реакцию на укус или ужаление (например, от секрета насекомого, такого как яд).

58. Способ по любому из пп. 1-57, в котором эпителиальная поверхность представляет собой место реакции гиперчувствительности, вызванной переносимым по воздуху или непереносимым по воздуху веществом, выбранным из следующего: перхоть животного, пыль, помет пылевых клещей, плесень и
5 пыльца.

59. Способ по любому из пп. 1-58, в котором эпителиальная поверхность представляет собой место реакции гиперчувствительности, которая отличается одним или более чем одним из следующих симптомов: сыпь, волдыри, образование чешуек, зуд глаз, носа или кожи, заложенность носа, краснота глаз,
10 насморк, боль в пазухах, опухание пазух и чихание.

60. Способ по любому из пп. 1-59, в котором субъект имеет глаз с кератоконусом, и при этом композицию вводят местно на глазную поверхность глаза.

61. Способ по любому из пп. 1-60, в котором указанная композиция
15 содержит комбинацию высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и аналога высокомолекулярной гиалуроновой кислоты.

62. Способ по любому из пп. 1-61, в котором указанная композиция содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту и не содержит аналог высокомолекулярной гиалуроновой кислоты.

20 63. Способ по любому из пп. 1-62, в котором высокомолекулярная гиалуроновая кислота является поперечно сшитой.

64. Способ по любому из пп. 1-15, 17-50 или 52-63, в котором указанная композиция содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту, в концентрации от 0,1 до 0,19% масс./об.

25 65. Способ по п. 64, в котором данная композиция имеет:

а) pH 6,8-7,6;

б) осмолярность, составляющую 240-330 мосмоль/кг;

с) концентрацию NaCl, составляющую 7,6-10,5 г/л и/или

д) концентрацию фосфата, составляющую 1,0-1,4 ммоль/л.

30 66. Способ по п. 64 или 65, в котором указанная композиция представляет собой прозрачный и бесцветный раствор, не содержащий видимых примесей.

67. Способ по любому из пп. 64-66, в котором указанная композиция является стерильной.

68. Способ по п. 1, в котором указанная композиция представляет собой не
35 содержащие консервантов глазные капли на основе гиалуроната натрия Comfort Shield®.

69. Аппликатор, предварительно обработанный или содержащий композицию по любому из пп. 1-68.

70. Аппликатор по п. 69, где указанный аппликатор представляет собой тампон, косметическую подушечку, косметическую салфетку, ватную палочку, влажную салфетку, спонж, марлю, пуховку, щеточку, кисть, гребенку, пипетку, адгезивный или неадгезивный бандаж, или контактные линзы.

71. Набор, содержащий композицию по любому из пп. 1-68.

72. Набор по п. 71, дополнительно содержащий аппликатор.

73. Набор по п. 71 или 72, где указанный набор дополнительно содержит контейнер, содержащий указанную композицию.

74. Набор по п. 72 или 73, в котором аппликатор предобработан или содержит данную композицию.

75. Набор по любому из пп. 72-74, в котором аппликатор представляет собой тампон, косметическую подушечку, косметическую салфетку, ватную палочку, влажную салфетку, спонж, марлю, пуховку, щеточку, кисть, гребенку, пипетку или адгезивный, или неадгезивный бандаж.

76. Набор по п. 73, в котором контейнер представляет собой бутылку, пробирку, чашу или пакетик.

77. Набор по п. 73 или 76, в котором контейнер включает крышку, выбранную из насоса, распылителя или колпачка.

78. Набор по любому из пп. 71-77, дополнительно содержащий инструкции для нанесения композиции на эпителиальную поверхность посредством местного введения указанной композиции на эпителиальную поверхность и возможно инструкции для восстановления или пополнения гиалуроновой кислоты на эпителиальной поверхности, характеризующейся недостаточностью количества или функции гиалуроновой кислоты.