



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122117** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/00

A61P 27/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 05224**
(22) Дата подання заявки: **14.11.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **26.09.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/904,887**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **15.11.2013**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **12.09.2016, Бюл. № 17**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **25.09.2020, Бюл. № 18**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2014/065804, 14.11.2014**
(72) Винахідник(и):
Шіа Джейн-Гуо (US),
Багат Рауль (US),
Бланда Венді М. (US),
Нівагжіолі Тьєррі (US),
Пен Лінь (US),
Чоу Девід (US),
Вебер Девід А. (US)
(73) Володілець (володільці):
АЛЛЕРГАН, ІНК.,
2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612,
United States of America (US)
(74) Представник:
Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US8034366, B2, 11.10.2011
Cross-Discipline Team Leader Review, William M Boyd, M.D., "NDA 22-315; OZURDEX (dexamethasone intravitreal implant)", Center for drug evaluation and research, (20090617), URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022315s000_CrossR.pdf, (20150116), XP002734614 [Y] 1-7 * page 2, paragraph 3 ** page 3, paragraphs 2-5 ** page 4, paragraph 7 - page 5, paragraph 3 ** pages 8-10 ** page 21, paragraph 8 - page 22, paragraph 7
US2005244469, A1, 03.11.2005
KUPPERMANN BARUCH D ET AL, "Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema.", ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY MAR 2007, (200703), vol. 125, no. 3, ISSN 0003-9950, pages 309 - 317, XP009181957 [X] 1 * abstract ** page 310, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1 ** page 311, column 1, paragraph 6 - page 313, column 1, paragraph 3 ** tables 1-4 ** figure 3 * [Y] 1-7
HALLER J A ET AL, "Randomized Controlled Trial of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Diabetic Macular Edema", ARCHIVES OF OPHTHALMOLOGY, AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, US, (201003), vol. 128, no. 3, ISSN 0003-9950, pages 289 - 296, XP008170031 [X] 1 * abstract ** page 290, column 1, paragraph 2 ** page 291, column 2, paragraph 2 - page 292, column 2, paragraph 1 ** figure 1 ** table 2 * [Y] 1-7
PACELLA ELENA ET AL, "Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) in patients with persistent diabetic macular edema.", CLINICAL OPHTHALMOLOGY (AUCKLAND, N.Z.) 2013, (20130716), vol. 7, doi:10.2147/OPHTH.S48364, ISSN 1177-5467, pages 1423 - 1428, XP055162531 [X] 1,2 * abstract ** page 1424, column 1, paragraph 4 ** page 1425, column 1, paragraph 1 ** page 1425, column 2, paragraph 2 - page 1427, column 1, paragraph 1 ** table 2 * [Y] 1-7
HALLER JULIA A ET AL, "Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion", OPHTHALMOLOGY, J. B. LIPPINCOTT CO., PHILADELPHIA, PA, US, vol. 118, no. 12, doi:10.1016/J.OPHTHA.2011.05.014, ISSN 0161-6420, (20110510), pages 2453 - 2460, (20110517), XP028397162 [Y] 1-7 * abstract *

UA 122117 C2

(54) СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ОКА ЗА ДОПОМОГОЮ ІМПЛАНТАТУ З ДОВГОТРИВАЛОЮ ДОСТАВКОЮ ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ

(57) Реферат:

Внутрішньоочні імпланти можуть містити кортикостероїд і біодеградуєчий полімер, зв'язаний з кортикостероїдом, для сприяння вивільненню кортикостероїду в око протягом деякого періоду часу. В деяких варіантах реалізації винаходу патологічні стани ока, такі як діабетичний макулярний набряк, можна лікувати шляхом введення внутрішньоочного імплантату, який містить корти костероїд і біодеградуєчий полімер, зв'язаний з кортикостероїдом, в око людини з частотою від приблизно одного разу в шість місяців до приблизно одного разу на рік.

Ця заявка заявляє пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 61/904887, зареєстрованою 15 листопада 2013 року, повний зміст якої включено в цей документ шляхом посилання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

5 Галузь техніки

Опис даної заявки загалом відноситься до імплантатів для доставки лікарських речовин, а більш конкретно - до способу лікування патологічних станів очей з використанням імплантатів для доставки лікарських речовин.

Опис попереднього рівня техніки

10 Макулярний набряк («МН») є патологічним станом очей, який може призводити до набряку жовтої плями. Набряк виникає внаслідок просочування рідини з кровоносних судин сітківки. Кров просочується крізь слабкі стінки судин в дуже маленьку ділянку жовтої плями, яка містить велику кількість колбочок - нервових закінчень, які сприймають колір, і від яких залежить денний зір. Потім у середині або трохи в стороні центрального поля зору виникає затуманювання.

15 Втрата зору може тривати протягом декількох місяців. З макулярним набряком можуть бути зв'язані закупорка кровоносних судин сітківки, запалення очей та вікова макулярна дистрофія. Макулярний набряк може виникати після видалення катаракти. Симптоми МН включають затуманювання центрального зору, викривлення зору, злегка забарвлене у рожевий колір зображення і чутливість до світла. Причини МН можуть включати оклюзію вени сітківки, макулярну дистрофію, витік в жовту пляму внаслідок діабету, запалення очей, ідіопатичну центральну серозну хоріоретинопатію, передній або задній увеїт, pars planitis, пігментну дистрофію сітківки, радіаційну ретинопатію, заднє відшарування склистого тіла, утворення епіретинальної мембрани, ідіопатичну юкстафовеальну телеангіектазію сітківки, капсулотомію або іридотомію, що виконують Nd:YAG-лазером. Деякі пацієнти з МН можуть мати в анамнезі

20 місцеве застосування аналогів адреналіну або простагландину для лікування глаукоми.

Макулярний набряк включає пошкодження внутрішнього гематоретинального бар'єру на рівні ендотелію капілярів, яке призводить до аномальної судинної проникності у сітківці і витоку у прилеглі тканини сітківки. Жовта пляма стає більш товстою внаслідок накопичення рідини, що веде до значних порушень гостроти зору.

30 Макулярний набряк може виникати при захворюваннях, які викликають наростання пошкодження протягом багатьох років, таких як діабетична ретинопатія, або у результаті більш гострих порушень, таких як оклюзія центральної вени сітківки або оклюзія гілки вени сітківки.

Діабетична ретинопатія являє собою часте мікросудинне ускладнення діабету 1 та 2 типу і є основною причиною сліпоти у світі. Втрата центрального зору, зв'язана з діабетом, може виникати або у результаті мікросудинної оклюзії (макулярної ішемії), або у результаті витоку з дрібних судин внаслідок пошкодження внутрішнього гематоретинального бар'єру (ГРБ), що призводить до потовщення або набряку жовтої плями (макулярного набряку). Діабетичний макулярний набряк (ДМН) уражає приблизно 21 мільйон людей у всьому світі.

40 Існує декілька варіантів лікування, які ведуть до покращення гостроти зору, в тому числі інтравітреальне введення агентів, націлених на фактор росту ендотелію судин (анти-VEGF-агентів), і лазерна фотокоагуляція. Проте ці варіанти лікування мають деякі недоліки і не діють на всіх пацієнтів ефективно.

СУТЬ ВИНАХОДУ

45 Даний винахід зв'язаний з і стосується імплантатів і способів лікування патологічного стану очей, такого як макулярний набряк, в тому числі діабетичний макулярний набряк («ДМН»). У деяких варіантах реалізації винаходу імплантат може містити кортикостероїд. У деяких варіантах реалізації винаходу кортикостероїд являє собою дексаметазон.

Патологічний стан очей може включати захворювання, недугу або стан, який уражає або зачіпає око або одну з частин або ділянок ока. Загалом око включає очне яблуко і тканини та рідини, які утворюють очне яблуко, колоочні м'язи (наприклад, косі та прямі м'язи) і частину зорового нерва, яка знаходиться у межах або поблизу очного яблука. Патологічний стан переднього відрізка ока являє собою захворювання, недугу або стан, який уражає або зачіпає передню ділянку або частину очної западини (тобто передню частину ока), таку як колоочний м'яз, повіка або тканина чи рідина очного яблука, які розташовані спереду по відношенню до задньої стінки мембрани кришталика, або ціліарні м'язи. Таким чином, патологічний стан переднього відрізка ока головним чином уражає або зачіпає кон'юнктиву, рогову оболонку, кон'юнктиву, передню камеру, райдужну оболонку, задню камеру (за сітківкою, але перед задньою стінкою мембрани кришталика), кришталик або мембрану кришталика і кровоносні судини і нерви, які васкуляризують або інervують передню ділянку або частину очної западини.

60 Патологічний стан заднього відрізка ока являє собою захворювання, недугу або стан, який

уражає або зачіпає головним чином задню ділянку або частину очної западини, таку як хоріоїдея або склера (знаходяться ззаду по відношенню до площини, яка проходить через задню стінку мембрани кришталика), склисте тіло, склиста камера, сітківка, зоровий нерв (тобто диск зорового нерва) і кровоносні судини і нерви, які васкуляризують або інервують задню ділянку або частину очної западини.

Патологічний стан заднього відрізка ока може включати захворювання, недугу або патологічний стан, як наприклад: макулярну дистрофію (таку як неексудативна вікова макулярна дистрофія і ексудативна вікова макулярна дистрофія); хоріоїдальну неоваскуляризацію; гостру макулярну нейроретинопатію; макулярний набряк (такий як кістозний макулярний набряк і діабетичний макулярний набряк); захворювання Бехчета; захворювання сітківки, діабетичну ретинопатію (в тому числі проліферативну діабетичну ретинопатію); оклюзійне захворювання артерії сітківки; оклюзію центральної вени сітківки; ретинальний увеїт; відшарування сітківки; очну травму, яка вражає задню ділянку або частину очної западини; патологічний стан заднього відрізка ока, який викликаний або виникає під впливом лазерного лікування очей; патологічний стан заднього відрізка ока, який викликаний або виникає під впливом фотодинамічної терапії; фотокоагуляції; радіаційну ретинопатію; утворення епіретинальної мембрани; оклюзію гілки вени сітківки; передню ішемічну нейропатію зорового нерва; не зв'язану з ретинопатією діабетичну дисфункцію сітківки, пігментну дистрофію сітківки і глаукому.

Патологічний стан переднього відрізка ока може включати захворювання, недугу або стан, як наприклад: афакію; артифакію; астигматизм; блефароспазм; катаракту; захворювання кон'юнктиви; кон'юнктивіт; захворювання рогової оболонки; виразку рогівки; синдром сухого ока; захворювання повіки; захворювання слізного апарату; закупорку слізної протоки; міопію; пресбіопію; захворювання зіниці; порушення рефракції і косоокість. Глаукому також можна розглядати як патологічний стан переднього відрізка ока, оскільки клінічна ціль лікування глаукоми може полягати в зниженні гіпертензії водної рідини в передній камері ока (тобто зниженні внутрішньоочного тиску).

Сильнодіючі кортикостероїди, такі як дексаметазон, пригнічують запалення, інгібуючи набряк, відкладення фібрину, витік з капілярів і міграцію фагоцитів - усі ключові ознаки запальної реакції. Кортикостероїди запобігають вивільненню простагландинів, деякі з яких ідентифіковані як медіатори кістозного макулярного набряку.

Шляхом доставки лікарського засобу, такого як кортикостероїд, безпосередньо в склисту порожнину, можна обійти гематофтальмічні бар'єри і досягти внутрішньоочних терапевтичних рівнів з мінімальною системною токсичністю. Цей шлях введення зазвичай приводить до короткого періоду напіввиведення, за виключенням випадків, коли лікарську речовину можна доставляти з використанням препарату, який може забезпечувати тривале вивільнення.

Відповідно, біодеградуючий імплантат для доставки терапевтичного агента в ділянку очної западини, таку як склисте тіло, може принести значну користь пацієнтам, що страждають від медичного патологічного стану ока, такого як діабетичний макулярний набряк.

Відповідно до варіанта реалізації винаходу спосіб лікування діабетичного макулярного набряку включає введення біорозкладного імплантату в склисте тіло людини, яка має для цього показання, з частотою від одного разу в приблизно шість місяців до одного разу в приблизно дев'ять місяців. Біорозкладний імплантат може містити суцільний двичі екструдований стержень, який може містити активний агент, гомогенно диспергований в біодеградуючій полімерній матриці. Біодеградуюча полімерна матриця може містити суміш полі(D,L-лактид-со-гліколіду) (ПМГК), який містить гідрофільні кінцеві групи, і полі(D,L-лактид-со-гліколіду) (ПМГК), який містить гідрофобні кінцеві групи. Біорозкладний імплантат може мати розмір, придатний для імплантування в ділянку очної западини. В деяких варіантах реалізації винаходу активний агент являє собою кортикостероїд. Спосіб може бути терапевтично ефективним для лікування ДМН. В деяких варіантах реалізації винаходу активний агент являє собою дексаметазон. В деяких варіантах реалізації винаходу макулярний набряк являє собою діабетичний макулярний набряк. В деяких варіантах реалізації винаходу дексаметазон присутній у біорозкладному імплантаті у кількості 60 % за масою у розрахунку на загальну масу біорозкладного імплантату. В деяких варіантах реалізації винаходу сополімер ПМГК, що містить гідрофобні кінцеві групи, присутній у біорозкладному імплантаті у кількості 10 % за масою у розрахунку на загальну масу біорозкладного імплантату. В деяких варіантах реалізації винаходу сополімер ПМГК, що містить гідрофільні кінцеві групи, присутній у біорозкладному імплантаті у кількості 30 % за масою у розрахунку на загальну масу біорозкладного імплантату. Відповідно до варіанта реалізації винаходу людина має псевдофакічну лінзу. Відповідно до варіанта реалізації винаходу людина має факічну лінзу.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Ці і інші ознаки будуть зараз описані з посиланням на графічні матеріали, наведені нижче. Ці графічні матеріали і зв'язаний з ними опис наведені для ілюстрації одного або більше варіантів реалізації винаходу і не обмежують обсяг винаходу.

5 Фіг. 1 ілюструє гістограму, що порівнює частки пацієнтів з ДМН, у яких спостерігається покращення ГЗМК на 15 або більше літер в групах пацієнтів, які отримували ілюстративний варіант реалізації біорозкладних імплантатів відповідно до ілюстративного варіанта реалізації способів, розкритих у цьому документі.

10 Фіг. 2 ілюструє гістограму, що порівнює частки пацієнтів з ДМН, у яких спостерігається покращення ГЗМК на 20 або більше літер в групах пацієнтів, які отримували ілюстративний варіант реалізації біорозкладних імплантатів відповідно до ілюстративного варіанта реалізації способів, розкритих в цьому документі.

15 Фіг. 3 ілюструє лінійний графік, який порівнює середні зміни ГЗМК між різними групами пацієнтів з ДМН, які отримували ілюстративний варіант реалізації біорозкладних імплантатів відповідно до ілюстративного варіанта реалізації способів, розкритих в цьому документі.

Фіг. 4 ілюструє гістограму, яка порівнює середнє зменшення CSRT у порівнянні з початковим рівнем у групах пацієнтів з ДМН, які отримували ілюстративний варіант реалізації біорозкладних імплантатів відповідно до ілюстративного варіанта реалізації способів, розкритих в цьому документі.

20 Фіг. 5 ілюструє гістограму, що порівнює частки пацієнтів з ДМН, у яких спостерігається покращення ГЗМК на 15 або більше літер в групах пацієнтів, які отримували ілюстративний варіант реалізації біорозкладних імплантатів відповідно до ілюстративного варіанта реалізації способів, розкритих в цьому документі.

25 Фіг. 6 ілюструє таблицю, яка перераховує розповсюджені небажані явища, що виникли під час дослідження відповідно до прикладів.

Фіг. 7 ілюструє таблицю, яка перелічує хірургічні втручання на очах, виконані для коректування ВОР протягом дослідження відповідно до прикладів.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТНОСТІ ВІНАХОДУ

Визначення

30 Наступні терміни, при використанні у цьому документі, мають наступні значення:

«Активний агент» і «лікарська речовина» використовуються взаємозамінно і стосуються будь-якої речовини, яка використовується для лікування патологічного стану очей.

35 «Біорозкладний полімер» означає полімер, який розкладається *in vivo*, при цьому для отримання кінетики вивільнення активного агента відповідно до даного винаходу необхідне розкладання полімеру протягом деякого часу. Таким чином, гідрогелі, такі як метилцелюлоза, які вивільнюють лікарську речовину шляхом набухання полімеру, виключені з терміну «біорозкладний (або біодеградує) полімер». Слова «біорозкладний» і «біодеградує» є синонімами і в цьому документі використовуються взаємозамінно.

40 «Ураження» або «пошкодження» взаємозамінні і стосуються клітинних і морфологічних проявів і симптомів, які виникають внаслідок патологічного стану, опосередкованого запаленням, як наприклад запалення.

45 «Патологічний стан очей» означає захворювання, недугу або стан, який уражає або зачіпає око або одну з частин або ділянок ока, таке як захворювання сітківки. Око включає очне яблуко і тканини та рідини, які утворюють очне яблуко, колоочні м'язи (наприклад, косі та прямі м'язи) і частину зорового нерва, яка знаходиться у межах або поблизу очного яблука. «Патологічний стан ока» є синонімом «медичного патологічного стану ока».

«Численність» означає два або більше.

50 «Патологічний стан заднього відрізка ока» означає захворювання, недугу або стан, який уражає або зачіпає задню ділянку або частину очної западини, таку як хоріоїдея або склера (знаходиться ззаду по відношенню до площини, яка проходить через задню стінку мембрани кришталика), склисте тіло, склиста камера, сітківка, зоровий нерв (тобто диск зорового нерва) і кровоносні судини і нерви, які васкуляризують або інervують задню ділянку або частину очної западини.

55 «Стероїдний протизапальний агент» і «глюкокортикоїд» використовують в цьому документі взаємозамінно і вони, як розуміють, включають стероїдні агенти, сполуки або лікарські речовини, які зменшують запалення при введенні на терапевтично ефективному рівні.

60 «Придатний для введення (або імплантації) в ділянку або частину очної западини» по відношенню до імплантату означає імплантат, який має такий розмір (параметри), що його можна ввести або імплантувати, не викликаючи значного пошкодження тканин і не впливаючи у значній мірі на існуючий зір пацієнта, якому імплантують або вводять імплантат.

«Терапевтичні рівні» або «терапевтична кількість» означає кількість або концентрацію активного агента, яку місцево доставляють у ділянку очної западини, і яка оптимальна для безпечного лікування патологічного стану очей, щоб зменшити або попередити симптом патологічного стану очей.

Відповідно до деяких варіантів реалізації винаходу біорозкладний імплантат для лікування медичного патологічного стану ока містить активний агент, диспергований в біодеградуючій полімерній матриці. [Приклад біорозкладних імплантатів і способи отримання таких імплантатів наведені в патенті США № 8034370, патенті США № 8242099, патенті США № 7767223 і патенті США № 82577300, усі вказані вище патенти включені в цей документ шляхом посилання в повному обсязі].

Активний агент може бути вибраний з групи, яка складається з інгібіторів АПФ, ендогенних цитокінів, агентів, які впливають на базальну мембрану, агентів, які впливають на ріст ендотеліальних клітин, адренергічних агоністів або блокаторів, холінергічних агоністів або блокаторів, інгібіторів альдореуктази, знеболювальних засобів, анестезуючих засобів, протизапальних засобів, протизапальних засобів, стероїдів (таких як стероїдний протизапальний агент), гіпотензивних засобів, лікарських засобів, що підвищують кров'яний тиск, антибактеріальних засобів, антивірусних засобів, протигрибкових засобів, антипротозойних засобів, протиінфекційних засобів, протипухлинних засобів, антиметаболітів і антиангіогенних засобів. Таким чином, активний агент може являти собою кортизон, дексаметазон, флуоцинолон, гідрокортизон, метилпреднізолон, преднізолон, преднізон, триамцинолон і їх будь-яке похідне.

Біорозкладний імплантат має розмір, придатний для імплантації в ділянку очної западини. Ділянка очної западини може являти собою одне або більше з наступного: передньої камери, задньої камери, склитої порожнини, хоріоїдеї, супрахоріоїдального простору, кон'юнктиви, субкон'юнктивального простору, епісклерального простору, інтракорнеального простору, епікорнеального простору, склери, плоскої частини війкового тіла, безсудинних ділянок, спричинених хірургічним шляхом, жовтої плями і сітківки.

Спосіб отримання біорозкладного імплантату для лікування медичного патологічного стану ока може включати декілька циклів екструзії біодеградуючого полімеру. Цей спосіб також може включати стадію розмелювання біодеградуючого полімеру до екструзії. Біодеградуючий полімер може являти собою сополімер полі(молочну-со-гліколеву)кислоту (ПМГК). Співвідношення мономерів молочної і гліколевої кислот в полімері може складати приблизно 50/50 за масою. Додатково, сополімер ПМГК може складати від приблизно 20 до приблизно 90 % за масою від біорозкладного імплантату. З іншого боку, сополімер ПМГК може складати приблизно 40 % за масою від біорозкладного імплантату.

В цьому винаході запропоновані біодеградуючі очні імплантати і способи лікування медичних патологічних станів ока. Зазвичай біорозкладний імплантат виготовляють суцільним, тобто частинки активного агента розподілені в біодеградуючій полімерній матриці. Крім того, імплантат виготовлено так, щоб вивільнювати активний агент в ділянку очної западини протягом різних періодів часу. Активний агент може вивільнюватися протягом періоду часу, який включає, але не обмежуючись цим, приблизно дванадцять місяців, десять місяців, дев'ять місяців, вісім місяців, шість місяців, сім місяців, вісім місяців, три місяці, один місяць або менше одного місяця.

Біодеградуючі імплантати для лікування медичних патологічних станів ока

Імплантати винаходу містять активний агент, диспергований в біодеградуючому полімері. В деяких варіантах реалізації винаходу протизапальний агент являє собою стероїдний протизапальний агент, такий як кортикостероїд, наприклад дексаметазон. В деяких варіантах реалізації винаходу дексаметазон є єдиним активним агентом, що присутній в імплантаті.

Стероїдний протизапальний агент, такий як дексаметазон, може складати від приблизно 10 % до приблизно 90 % від маси імплантату. В одному варіанті агент складає від приблизно 40 % до приблизно 80 % від маси імплантату. В пріоритетному варіанті агент складає приблизно 60 % від маси імплантату.

Біодеградуюча полімерна матриця

В одному варіанті активний агент може бути гомогенно диспергований в біодеградуючій полімерній матриці імплантату. Вибір використовуваної біодеградуючої полімерної матриці буде залежати від бажаної кінетики вивільнення, переносимості пацієнтом, природи захворювання, яке лікують, тощо. Розглядувані характеристики полімерів включають, але не обмежуючись ними, біосумісність і біодеградування у місці імплантації, сумісність з цільовим активним агентом і температури обробки. Біодеградуюча полімерна матриця звичайно складає щонайменше приблизно 10, щонайменше приблизно 20, щонайменше приблизно 30,

щонайменше приблизно 40, щонайменше приблизно 50, щонайменше приблизно 60, щонайменше приблизно 70, щонайменше приблизно 80 або щонайменше приблизно 90 відсотків від маси імплантату. В одному варіанті біодеградуєча полімерна матриця складає приблизно 40 % від маси імплантату.

Біодеградуєчі полімерні матриці, які можна використовувати, включають, але не обмежуючись цим, полімери, отримані з таких мономерів, як органічні естери або етери, розклад яких веде до фізіологічно прийнятних продуктів. Також можна використовувати ангідриди, аміді, ортоестери тощо безпосередньо або в комбінації з іншими мономерами. Полімери зазвичай являють собою конденсаційні полімери. Полімери можуть бути або не бути поперечно зшитими. Поперечно зшиті полімери звичайно лише незначно зшиті, і ступінь зшивки може складати менше 5 %, звичайно менше 1 %.

Особливий інтерес являють полімери гідроксиаліфатичних карбонових кислот, як гомо, так і сополімери, і полісахариди. Поліестери, що представляють інтерес, включають гомо- і сополімери D-молочної кислоти, L-молочної кислоти, рацемічної молочної кислоти, гліколевої кислоти, капролактону та їх комбінацій. Сополімери гліколевої та молочної кислот мають особливе значення, оскільки швидкість біодеградації контролюється відношенням гліколевої кислоти до молочної кислоти. Вміст кожного мономера в сополімері полі(молочної-со-гліколевої) кислоти (ПМГК) може складати 0-100 %, приблизно 15-85 %, приблизно 25-75 % або приблизно 35-65 %. В пріоритетному варіанті використовується сополімер 50/50 ПМГК. Найбільш пріоритетним є використання статистичного сополімеру 50/50 ПМГК.

Біодеградуєчі полімерні матриці, які включають суміші ПМГК з гідрофільними та гідрофобними кінцями, також можна використовувати, і вони придатні для зміни швидкостей деградації полімерної матриці. ПМГК з гідрофобною кінцевою групою (також називають блокованою або з блокованою кінцевою групою) має естерний зв'язок гідрофобної природи в кінці полімерного ланцюга. Типові гідрофобні кінцеві групи включають, але не обмежуючись ними, алкільні естерні і ароматичні естерні групи. ПМГК з гідрофільною кінцевою групою (також називають неблокованою) має кінцеву групу гідрофільної природи в кінці полімерного ланцюга. Приклади придатних гідрофільних кінцевих груп, які можна приєднувати для підсилення гідролізу, включають, але не обмежуючись ними, карбоксильну, гідроксильну і поліетиленгліколевую. Конкретна кінцева група буде зазвичай обумовлюватися ініціатором, який використовують в полімеризаційному процесі. Наприклад, якщо ініціатор являє собою воду або карбонову кислоту, кінцеві групи, що утворюються, будуть карбоксильними та гідроксильними. Так само, якщо ініціатор являє собою багатофункціональний спирт, кінцеві групи, що утворюються, будуть естерними або гідроксильними.

Імпланти можуть бути отримані з усіх ПМГК з гідрофільними кінцями або усіх ПМГК з гідрофобними кінцями. Взагалі, проте, співвідношення між ПМГК з гідрофільним кінцем і гідрофобним кінцем в біодеградуєчих полімерних матрицях за цим винаходом змінюється від приблизно 10:1 до приблизно 1:10 за масою. Наприклад, співвідношення може складати 3:1, 2:1 або 1:1 за масою. В пріоритетному варіанті використовують імплантат, в якому співвідношення між ПМГК з гідрофільним кінцем і гідрофобним кінцем складає 3:1 за масою.

Додаткові агенти

Для різних цілей в препараті можна використовувати інші агенти. Наприклад, можна використовувати буферні агенти і консерванти. Консерванти, які можна використовувати, включають, але не обмежуючись ними, гідросульфат натрію, гідросульфат натрію, тіосульфат натрію, бензалконію хлорид, хлорбутанол, тіомерсал, фенілмеркурію ацетат, фенілмеркурію нітрат, метилпарабен, полівініловий спирт і фенілетиловий спирт. Приклади буферних агентів, які можна використовувати, включають, але не обмежуючись ними, карбонат натрію, борат натрію, фосфат натрію, ацетат натрію, гідрокарбонат натрію тощо, як схвалено FDA для бажаного шляху введення. Такі електроліти, як хлорид натрію та хлорид калію, також можуть бути включені до препарату.

Біодеградуєчі очні імпланти також можуть включати додаткові гідрофільні або гідрофобні сполуки, які пришвидшують або сповільнюють вивільнення активного агента. Крім того, автори припускають, що так як ПМГК з гідрофільним кінцем характеризується більш високою швидкістю деградації, ніж ПМГК з гідрофобним кінцем внаслідок її здатності більш легко поглинати воду, збільшення кількості ПМГК з гідрофільним кінцем у полімерній матриці імплантату буде приводити до збільшення швидкостей розчинення. Фіг. 9 ілюструє, що час від імплантації до значного вивільнення активного агента (період затримки) збільшується зі зменшенням кількостей ПМГК з гідрофільним кінцем в очному імпланті. На фіг. 9 показано, що час затримки для імплантів, які містять 0 % ПМГК з гідрофільним кінцем (40 % за масою полімеру з гідрофобним кінцем), складає приблизно 21 день. З іншого боку, спостерігалось значне

зменшення часу затримки для імплантатів, що містять 10 % за масою і 20 % за масою ПМГК з гідрофільною кінцевою групою.

Галузь застосування

Приклади медичних патологічних станів ока, які можна лікувати імплантатами і способами винаходу, включають, але не обмежуючись ними, увеїт, макулярний набряк, діабетичний макулярний набряк, макулярну дистрофію, відшарування сітківки, пухлини ока, грибкові або вірусні інфекції, багатоосередковий хоріоїдит, діабетичну ретинопатію, проліферативну вітреоретинопатію (ПВР), симпатичну офтальмію, синдром Фогта-Коянаги-Харада (ФКХ), гістоплазмоз, увеальну дифузію і оклюзію судин. В одному варіанті імплантати особливо ефективні для лікування таких медичних патологічних станів, як увеїт, макулярний набряк, оклюзійні патологічні стани судин, проліферативна вітреоретинопатія (ПВР) і різні інші ретинопатії.

Спосіб імплантації

Біодеградуючі імплантати можуть бути введені в око за допомогою різних способів, в тому числі за допомогою пінцета, троакара або пристроїв для введення іншого типу, після виконання надрізу у склері. В деяких випадках троакар або пристрій для введення можна використовувати без виконання надрізу. У варіанті винаходу використовують ручний пристрій для введення одного або більше біодеградуючих імплантатів в око. Ручний пристрій для введення зазвичай містить голку із нержавіючої сталі 18-30 калібру (GA), важіль, привід і поршень.

Спосіб імплантації зазвичай, по-перше, включає досягнення цільової ділянки в очній западині за допомогою голки. Після попадання у цільову ділянку, наприклад склисту порожнину, натискають важіль на ручному пристрої, щоб привід перемістив поршень уперед. При русі поршня уперед, він виштовхує імплантат в цільову ділянку.

Відповідно до варіанта реалізації винаходу поздовжню вісь пристрою з голкою, що має скошений кінець, можна утримувати паралельно облямівці, а склера може утворювати косий кут зі скошеним кінцем голки угору (від склери) для отримання пологої траєкторії в склері. Кінець голки потім можна просувати уперед в склері на приблизно 1 мм (паралельно облямівці), потім змінити положення у напрямку до центра ока і просувати вперед, поки проникнення в склеру не закінчиться і не буде досягнута склиста порожнина ока пацієнта. Після цього пристрій для введення можна привести в дію, щоб доставити біодеградуючий імплантат в склисте тіло пацієнта.

Способи лікування ДМН

Відповідно до варіанта реалізації винаходу спосіб лікування патологічного стану ока, наприклад діабетичного макулярного набряку, включає введення в око пацієнта, який має для цього показання, з частотою від одного разу кожні шість місяців до одного разу на рік біорозкладного імплантату, який містить активний інгредієнт, такий як дексаметазон, і біодеградууючу полімерну матрицю. Біорозкладний імплантат може бути декількох типів, описаних в цьому документі.

Відповідно до деяких варіантів реалізації винаходу введення імплантату в око пацієнта може включати ін'єктування імплантату в око пацієнта, який має для цього показання. Відповідно до деяких варіантів реалізації винаходу спосіб лікування патологічного стану ока може включати ін'єкцію біорозкладного імплантату в склисте тіло, передню камеру ока, субкон'юнктивальний простір або будь-яку іншу придатну ділянку ока.

Способи можна використовувати для лікування деяких патологічних станів ока, в тому числі тих, які зв'язані з ішемічною ретинопатією, неоваскулярною ретинопатією, або як ішемічною ретинопатією, так і неоваскулярною ретинопатією. Деякі патологічні стани, зв'язані з ішемічною ретинопатією, які можна лікувати за допомогою способів, описаних в цьому документі, можуть включати діабетичний макулярний набряк, оклюзію центральної вени і оклюзію гілки вени. Деякі патологічні стани, зв'язані з неоваскулярною ретинопатією, які можна лікувати за допомогою способів, описаних в цьому документі, можуть включати проліферативну діабетичну ретинопатію, ексудативну вікову макулярну дистрофію, патологічну міопію, хоріоїдальну неоваскуляризацію на фоні гістоплазмозу, поліпоподібну хоріоїдальну неоваскуляризацію і ретинальну ангіоматозну проліферацію. Спосіб можна використовувати для лікування вікової макулярної дистрофії, діабетичного макулярного набряку, патологічної міопії, оклюзії гілки вени сітківки і оклюзії центральної вени сітківки.

«Лікувати», при використанні в цьому документі, означає медичний вплив. Він включає, наприклад, введення біорозкладного імплантату за цим винаходом для попередження виникнення ДМН, а також для зменшення його тяжкості.

В одному варіанті реалізації винаходу біорозкладний імплантат вводять один раз кожні 6 місяців у око пацієнта, який має для цього показання, для лікування ДМН. В іншому варіанті

реалізації винаходу імплантат вводять один раз кожні 4 місяці, 5 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців або кожні 12 місяців (або рік). В деяких варіантах реалізації винаходу біорозкладний імплантат вводять один раз кожні 4-12 місяців, кожні 5-10 місяців, кожні 6-9 місяців або кожні 8-12 місяців у око пацієнта, який має для цього показання, для лікування ДМН. В деяких варіантах реалізації винаходу біорозкладний імплантат вводять з однаковою або різною періодичністю, наведеною вище, протягом усього життя пацієнта. В інших варіантах реалізації винаходу біорозкладний імплантат вводять з однаковою або різною періодичністю, наведеною вище, протягом 2 років, 3 років, 4 років, 5 років, 10 років, 15 років, усього життя пацієнта, або поки патологічний стан ока (такий як ДМН) не буде вилікуваний в достатній мірі. Такі способи при таких режимах дозування, які описані вище, можуть бути терапевтично ефективними для лікування ДМН у пацієнта, який має для цього показання. В деяких варіантах реалізації винаходу способи, описані в цьому документі, можуть підвищувати гостроту зору пацієнта з ДМН.

Так як імплантат є біодеградуєчим, наступний(-і) імплантат(-и) можна вводити без хірургічного видалення наявного імплантату. Так як не спостерігаються максимальні концентрації лікарської речовини в склистому тілі, які виникають за необхідності часто повторювати ін'єкції, імплантат може потенційно зменшувати ризик виникнення небажаних побічних ефектів, таких як утворення катаракти, зростання ВОТ і глаукома, і він може зменшувати ризик виникнення ускладнень, зв'язаних з ін'єкціями, таких як пошкодження кристалика, відшарування сітківки та інфекційний ендoftальміт.

Відповідно до деяких варіантів реалізації винаходу біорозкладний імплантат може лікувати патологічний стан ока у пацієнта з макулярним набряком, таким як діабетичний макулярний набряк, незалежно від типу лінз пацієнта. Наприклад, в деяких варіантах реалізації винаходу лікування ДМН можна проводити, використовуючи імплантати і способи, описані в цьому документі, незалежно від того, факічна чи псевдофакічна лінза у пацієнта. Відповідно до деяких варіантів реалізації винаходу лікування ДМН можна проводити у пацієнтів з псевдофакічними лінзами. Відповідно до деяких варіантів реалізації винаходу лікування ДМН можна проводити у пацієнтів з факічними лінзами, але у яких заплановано або очікується хірургічне видалення катаракти.

Відповідно до деяких варіантів реалізації винаходу біорозкладний імплантат може лікувати патологічний стан ока у пацієнта, який несприйнятливий до інших існуючих способів лікування ДМН. Наприклад, відповідно до деяких способів пацієнта з ДМН, який несприйнятливий до анти-VEGF внутрішньоочних ін'єкцій, можна ефективно лікувати за допомогою способів, описаних в цьому документі. Відповідно до деяких інших способів пацієнта з ДМН, який несприйнятливий до лазерної фотокоагуляції, можна ефективно лікувати за допомогою способів, описаних в цьому документі.

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади наведені з метою додаткового опису варіантів реалізації винаходу, наведених в цьому документі, і не обмежують обсяг винаходу.

Багатоцентрове масковане рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази було проведено для оцінки безпеки і ефективності системи доставки лікарського засобу з вмістом дексаметазону 700 мкг і 350 мкг у задній відрізок ока пацієнтів з діабетичним макулярним набряком («ДМН»). Дослідження проводили протягом трьох років. Результати цих досліджень наведені на фіг. 1-7.

Імплантати, які використовували в дослідженні, складалися з дексаметазону і полімерної матриці із 50:50 полі(D,L-лактид-со-гліколіду) ПМГК, який містить 2 типи ПМГК (50:50 ПМГК з естерними групами і 50:50 ПМГК з карбоксильними групами). Подробиці див. в Таблиці 1. Дві комбінації ПМГК, як показано в Таблиці 2, були вибрані для біодеградуєчої полімерної матриці. Загальні властивості обраних ПМГК наведені в Таблиці 3.

Таблиця 1

Якісний склад зразка DEX PS DDS

Компонент	Стандарт з вимогами до якості	Функція
Дексаметазон	Європейська Фармакопея	Активний інгредієнт
50:50 ПМГК у формі естеру	Allergan, Inc.	Біодеградуєча полімерна матриця з пролонгованим вивільненням активної речовини
50:50 ПМГК у формі кислоти	Allergan, Inc.	Біодеградуєча полімерна матриця з пролонгованим вивільненням активної речовини

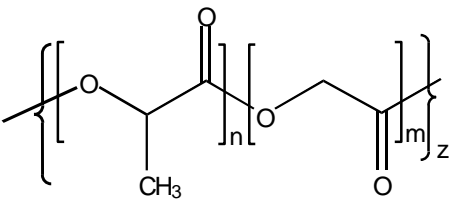
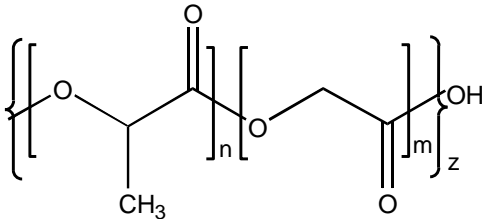
Таблиця 2

Кількісний склад зразку DEX PS DDS (склад виготовленої партії)

Компонент	350 мкг	700 мкг
Дексаметазон	350 мкг (60 %)	700 мкг (60 %)
50:50 ПМГК у формі естеру (гідрофобний)	58 мкг (10 %)	116 мкг (10 %)
50:50 ПМГК у формі кислоти (гідрофільний)	175 мкг (30 %)	350 мкг (30 %)

Таблиця 3

Загальні властивості ПМГК

	50:50 ПМГК у формі естеру	50:50 ПМГК у формі кислоти
Загальноновживані назви	Резомер RG 502, ПЛГ, ПМГК, полі(молочно-гліколева)кислота, 50:50 полі(D,L-лактид-со-гліколід), полімолочно/полігліколева кислота, полілактин 910	Резомер RG 502Н, ПЛГ з карбоксильною кінцевою групою, ПМГК з карбоксильною кінцевою групою, 50:50 полі(D,L-лактид-со-гліколід) з карбоксильною кінцевою групою.
Структура	 <p>Де: $n = m$ n = кількість лактидних повторюваних одиниць m = кількість гліколідних повторюваних одиниць z = загальна кількість лактид-со-гліколідних повторюваних одиниць</p>	 <p>Де: $n = m$ n = кількість лактидних повторюваних одиниць m = кількість гліколідних повторюваних одиниць z = загальна кількість лактид-со-гліколідних повторюваних одиниць</p>
Номер CAS	34346-01-5	26780-50-7
Емпірична формула	$[(C_3H_4O_2)_x \cdot (C_2H_2O_2)_y]CH_3$, $x:y=50:50$	$[(C_3H_4O_2)_x \cdot (C_2H_2O_2)_y]OH$, $x:y=50:50$
Опис	білий або білий з жовтуватим відтінком порошок	білий або практично білий порошок

- 5 В дослідженні пацієнти с ДМН отримували або біорозкладний імплантат, який містить 700 мкг дексаметазону, біорозкладний імплантат, який містить 350 мкг дексаметазону, або біорозкладний імплантат, який містить 0 мкг дексаметазону (плацебо). Імплантати ін'єктували в

склисте тіло одного ока кожного пацієнта. Необхідність повторного лікування пацієнтів визначали кожні 3 місяці після відвідування в 6 місяць. Повторне лікування (тобто введення іншого імплантату) дозволено кожні 6 місяців. Повторне лікування дозволено, якщо товщина сітківки пацієнта в центральній ділянці була більш ніж 175 мкм, або якщо спостерігався залишковий набряк сітківки. Максимально було дозволено 7 імплантатів в одне око пацієнта протягом трирічного періоду дослідження.

Як показано на фіг. 1-2, у пацієнтів, які отримували імплантат з 700 мкг дексаметазону, і пацієнтів, які отримували імплантат з 350 мкг дексаметазону, спостерігалось статистично значуще покращення гостроти зору з максимальною корекцією («ГЗМК») у порівнянні з пацієнтами, які отримували імплантат-плацебо. Фіг. 1 ілюструє, що 22,2 % пацієнтів, які отримували імплантат з 700 мкг дексаметазону, продемонстрували покращення ГЗМК на 15 або більше літер, і 18,4 % пацієнтів, які отримували імплантат з 350 мкг дексаметазону, продемонстрували покращення ГЗМК на 15 або більше літер. Фіг. 2 ілюструє, що 8,5 % пацієнтів, які отримували імплантат з 700 мкг дексаметазону, продемонстрували покращення ГЗМК на 20 або більше літер, і 11,0 % пацієнтів, які отримували імплантат з 350 мкг дексаметазону, продемонстрували покращення ГЗМК на 20 або більше літер.

Фіг. 3 ілюструє, що пацієнти в групах, які отримували імплантати, що містять 700 мкг і 350 мкг дексаметазону, загалом продемонстрували більше покращення ГЗМК протягом трирічного періоду дослідження у порівнянні з пацієнтами, які отримували імплантат-плацебо. Як показано на фіг. 3, у пацієнтів, які отримували імплантати з дексаметазоном, спостерігалось швидке збільшення ГЗМК. Так, середнє збільшення ГЗМК на приблизно 6 літер у порівнянні з початковим рівнем спостерігалось протягом перших приблизно 3 місяців лікування для пацієнтів, які отримували імплантат з 350 мкг дексаметазону, і середнє збільшення ГЗМК на приблизно 7 літер у порівнянні з початковим рівнем спостерігалось протягом перших приблизно 3 місяців лікування для пацієнтів, які отримували імплантат з 700 мкг дексаметазону.

Як показано на фіг. 4, середнє зменшення товщини сітківки в центральному підполі («CSRT») у порівнянні з вихідною товщиною було більше у пацієнтів, які отримували імплантати з дексаметазоном, ніж у пацієнтів, які отримували імплантат-плацебо. Фіг. 4 ілюструє, що пацієнти, які отримували імплантат з 700 мкг дексаметазону, продемонстрували середнє зменшення CSRT на 111,6 мкм у порівнянні з вихідною товщиною, і пацієнти, які отримували імплантат з 350 мкг дексаметазону, продемонстрували середнє зменшення CSRT на 107,9 мкм у порівнянні з початковою товщиною.

Як показано на фіг. 5, імплантати з дексаметазоном викликали значне покращення ГЗМК незалежно від типу лінз пацієнта при визначенні початкової гостроти.

Стислий опис небажаних явищ, які спостерігалися в дослідженні, наведено нижче на фіг. 6. Як показано на фігурі, найбільш розповсюдженими небажаними явищами, які спостерігали у дослідженні, були катаракта і внутрішньоочний тиск. Проте, незважаючи на виникнення такого небажаного явища, як підвищений ВОТ, несподівано, дуже невеликій кількості пацієнтів (приблизно 0,3 % на кожний тип хірургічного втручання для кожної групи в дослідженні) робили хірургічне втручання протягом дослідження для лікування ВОТ. Кількість пацієнтів, яким робили хірургічне втручання, і тип виконаного хірургічного втручання наведені на фіг. 7.

Як видно з даних на фігурах, імплантати і способи, описані в цьому документі, викликали значне довготривале покращення зору у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком. На третій рік дослідження частка пацієнтів з покращенням на 15 або більше літер була значно вище для імплантатів з 350 мкг і 700 мкг дексаметазону у порівнянні з плацебо. Користь від лікування спостерігалася в середньому від 4,1 ін'єкції протягом 3 років.

Таблиця 4 нижче ілюструє результати визначення гостроти зору в 39 місяць дослідження.

Таблиця 4

Дослідження	Результати	OZURDEX®	Плацебо	Оцінена різниця (95 % ДІ)
1 ^a	Середня (СВ) початкова ГЗМК (літери)	56 (10)	57 (9)	
	Медіана (інтервал) початкової ГЗМК (літери)	59 (34-95)	58 (34-74)	
	Покращення ГЗМК на ≥ 15 літер (n (%))	34 (21 %)	19 (12 %)	9,3 % (1,4 %, 17,3 %)
	Погіршення ГЗМК на ≥ 15 літер (n (%))	15 (9 %)	17 (10 %)	-1,1 % (-7,5 %, 5,3 %)
	Середня зміна ГЗМК (СВ)	4,1 (13,9)	0,9 (11,9)	3,2 (0,4, 5,9)
2 ^b	Середня (СВ) початкова ГЗМК (літери)	55 (10)	56 (9)	
	Медіана (інтервал) початкової ГЗМК (літери)	58 (34-72)	58 (36-82)	
	Покращення ГЗМК на ≥ 15 літер (n (%))	30 (18 %)	16 (10 %)	8,4 % (0,9 %, 15,8 %)
	Погіршення ГЗМК на ≥ 15 літер (n (%))	30 (18 %)	18 (11 %)	7,1 % (-0,5 %, 14,7 %)
	Середня зміна ГЗМК (СВ)	0,4 (17,5)	0,8 (13,6)	-0,7 (-4,1, 2,6)

^aДослідження 1: OZURDEX®, N = 163; плацебо, N = 165

^bДослідження 2: OZURDEX®, N = 165; плацебо, N = 163

^cДля 14 % (16,8 % для OZURDEX® і 12,2 % для плацебо) пацієнтів наведені результати визначення ГЗМК в 39 місяць, для решти пацієнтів перенесені дані для 36 місяця або більш ранні.

Таблиця 5 нижче ілюструє результати визначення гостроти зору з максимальною корекцією для підгруп з псевдофакічними і факічними лінзами.

5

Таблиця 5

Підгрупа (об'єднана)	Результати	OZURDEX®	Плацебо	Оцінена різниця (95 % ДІ)
^a Псевдофакічна	Покращення ГЗМК на ≥ 15 літер (n (%))	16 (20 %)	11 (11 %)	8,4 % (-2,2 %, 19,0 %)
	Погіршення ГЗМК на ≥ 15 літер (n (%))	4 (5 %)	7 (7 %)	-2,2 (-9,1 %, 4,7 %)
	Середня зміна ГЗМК (СВ)	5,8 (11,6)	1,4 (12,3)	4,2 (0,8, 7,6)
^b Факічна	Покращення ГЗМК на ≥ 15 літер (n (%))	48 (20 %)	24 (11 %)	9,0 % (2,7 %, 15,4 %)
	Погіршення ГЗМК на ≥ 15 літер (n (%))	41 (17 %)	28 (12 %)	4,4 (-1,9 %, 10,7 %)
	Середня зміна ГЗМК (СВ)	1,0 (16,9)	0,6 (12,9)	0,3 (-2,4, 3,0)

^aПсевдофакічна: OZURDEX®, N = 82; плацебо, N = 99

^bФакічна: OZURDEX®, N = 246; плацебо, N = 229

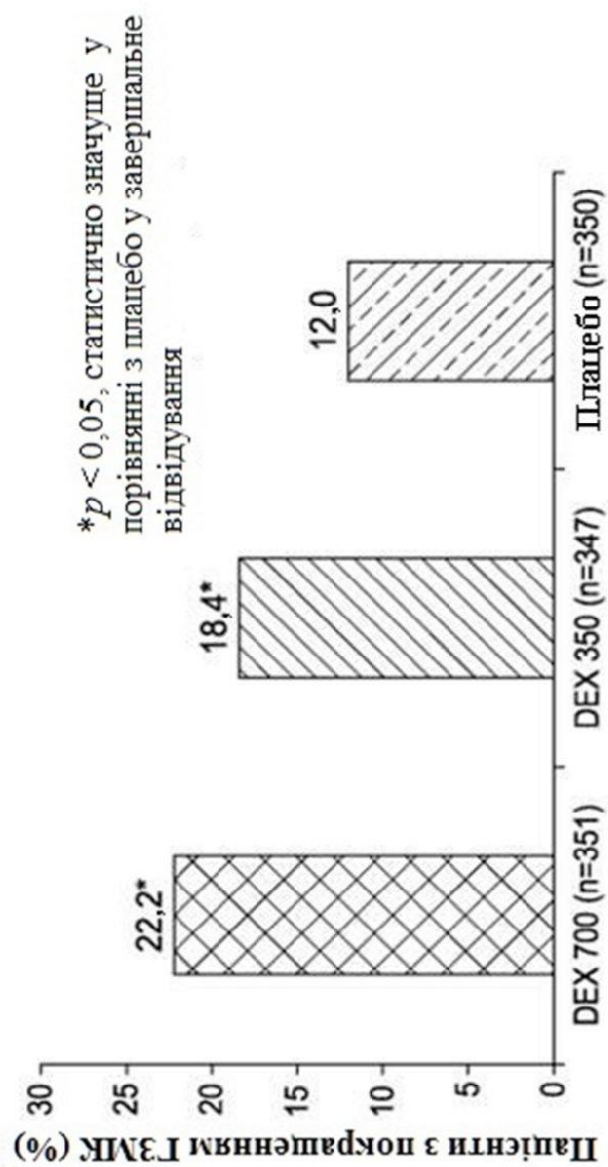
^cДля 14 % (16,8 % для OZURDEX® і 12,2 % для плацебо) пацієнтів наведені результати визначення ГЗМК в 39 місяць, для решти пацієнтів в аналізі використовували дані для 36 місяця або більш ранні.

Хоча даний винахід був розкритий у контексті деяких пріоритетних варіантів реалізації і прикладів, спеціалістам в цій області буде зрозуміло, що цей винахід виходить за межі

конкретних розкритих варіантів реалізації винаходу в інші альтернативні варіанти реалізації і/або способи застосування винаходу і їх очевидні модифікації та еквіваленти. Додатково, хоча ряд варіацій винаходу був показаний і докладно описаний, інші модифікації, які знаходяться в межах цього винаходу, будуть очевидні для спеціалістів у цій галузі техніки, виходячи з цього опису. Також зрозуміло, що можуть бути скомпоновані різні комбінації або субкомбінації конкретних ознак або аспектів варіантів реалізації винаходу, які проте знаходяться у межах винаходу. Відповідно, необхідно розуміти, що різні ознаки і аспекти розкритих варіантів реалізації винаходу можуть бути об'єднані один з іншим або замінені один на інший для того, щоб здійснити різні способи розкритого винаходу. Таким чином, передбачається, що обсяг цього винаходу, розкритого у цьому документі, не повинен бути обмежений конкретними розкритими варіантами реалізації винаходу, описаними вище, а повинен визначатися лише шляхом ретельного прочитання формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування діабетичного макулярного набряку (ДМН), який включає ін'єкцію біорозкладного імплантату в склисте тіло людини з частотою від одного разу в приблизно шість місяців до одного разу в приблизно дев'ять місяців, причому біорозкладний імплантат містить суцільний двічі екструдований стержень, що містить дексаметазон, гомогенно диспергований в біодеградуючій полімерній матриці; при цьому біодеградуєча полімерна матриця складається з суміші полі(D,L-лактид-со-гліколіду) (ПМГК), який має гідрофільні кінцеві групи, і полі(D,L-лактид-со-гліколіду) (ПМГК), який має гідрофобні кінцеві групи; а біорозкладний імплантат має розмір, придатний для імплантації в склисте тіло людини; і спосіб є терапевтично ефективним для лікування ДМН; і при цьому зазначений біорозкладний імплантат вводять протягом 2 років, 3 років, 4 років, 5 років, 10 років, 15 років або всього життя людини.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що людина несприйнятлива до анти-VEGF-лікування ДМН.
3. Спосіб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що дексаметазон присутній у біорозкладному імплантаті у кількості 60 % за масою у розрахунку на загальну масу біорозкладного імплантату.
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що ПМГК, яка містить гідрофобні кінцеві групи, присутня у біорозкладному імплантаті у кількості 10 % за масою у розрахунку на загальну масу біорозкладного імплантату.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що ПМГК, яка містить гідрофільні кінцеві групи, присутня у біорозкладному імплантаті у кількості 30 % за масою у розрахунку на загальну масу біорозкладного імплантату.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що людина має псевдофакічну лінзу.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що людина має факічну лінзу.



Фіг. 1

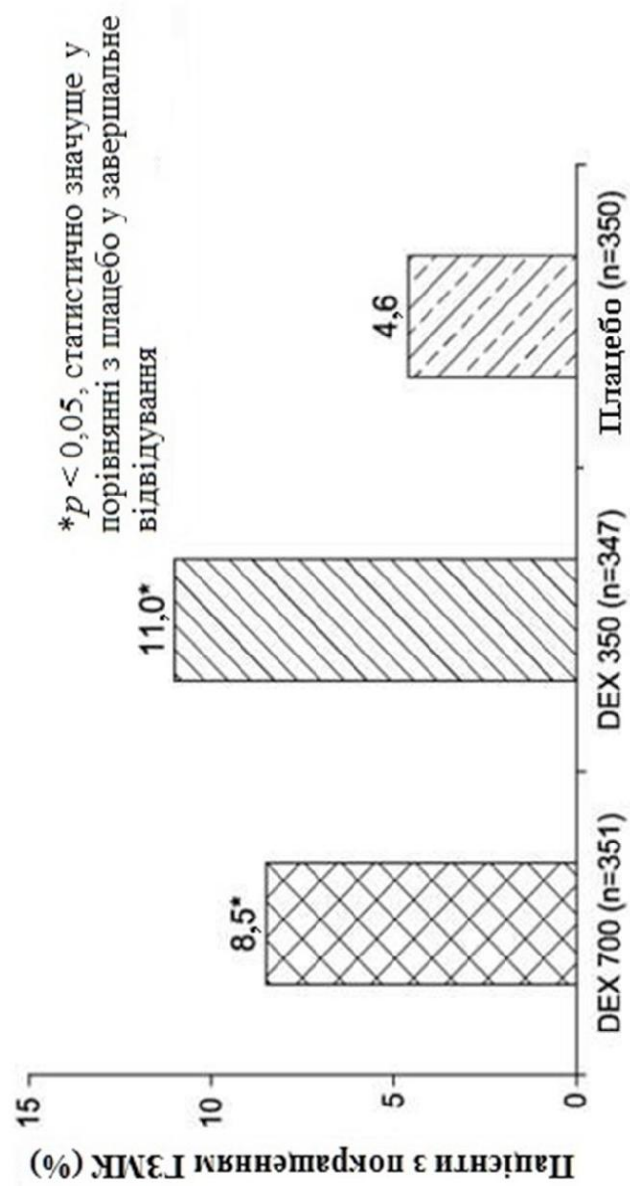
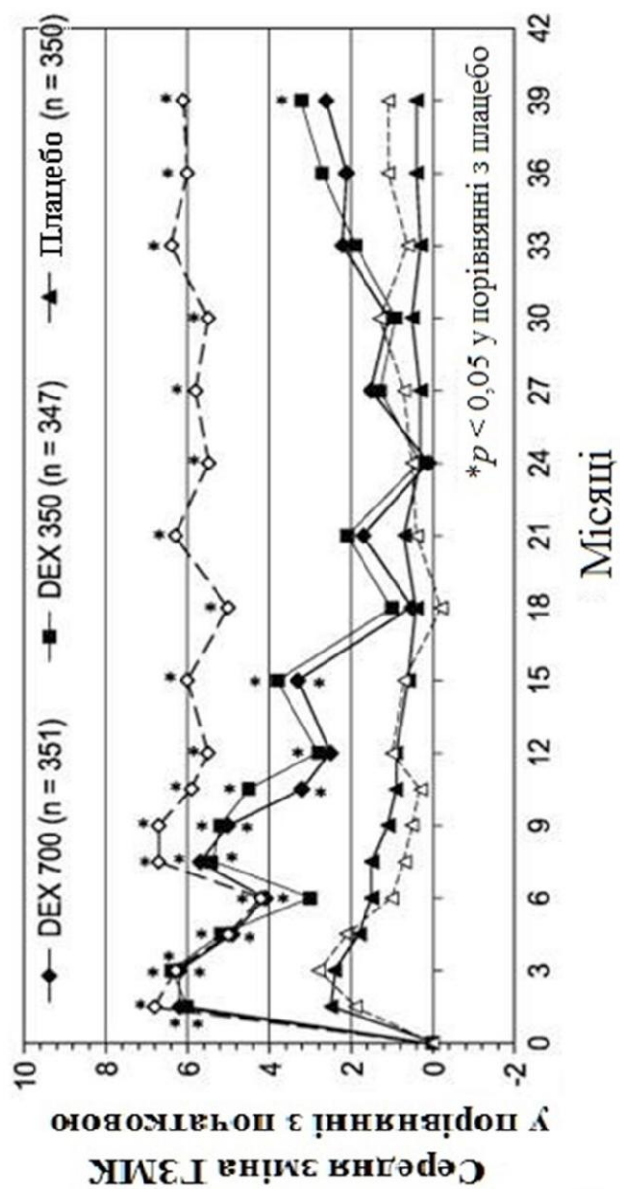
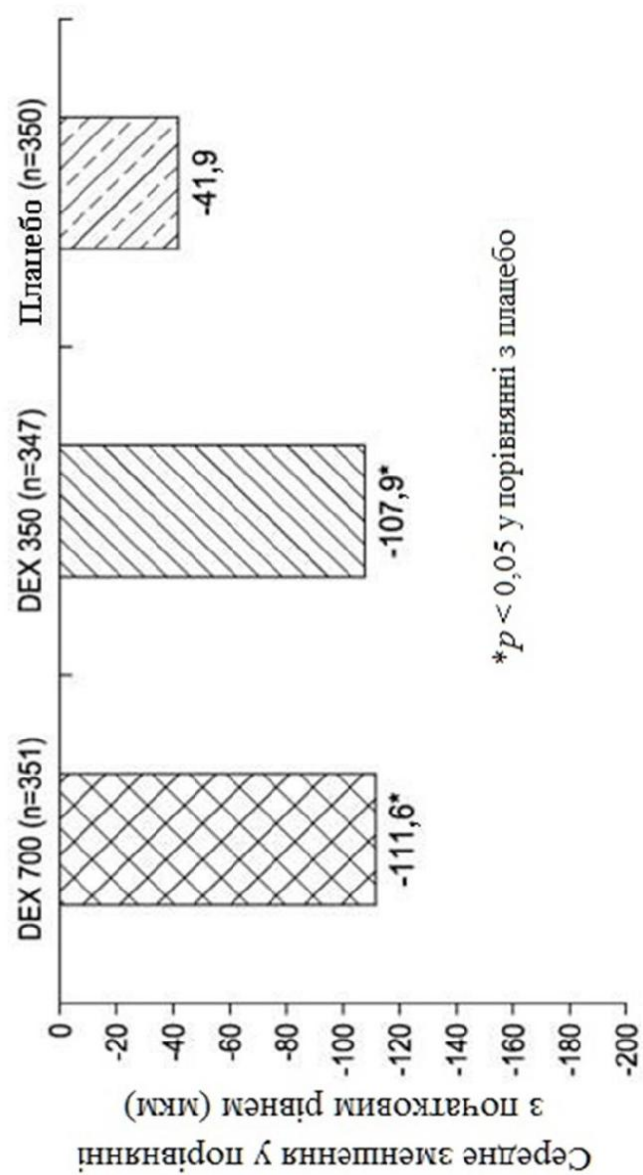


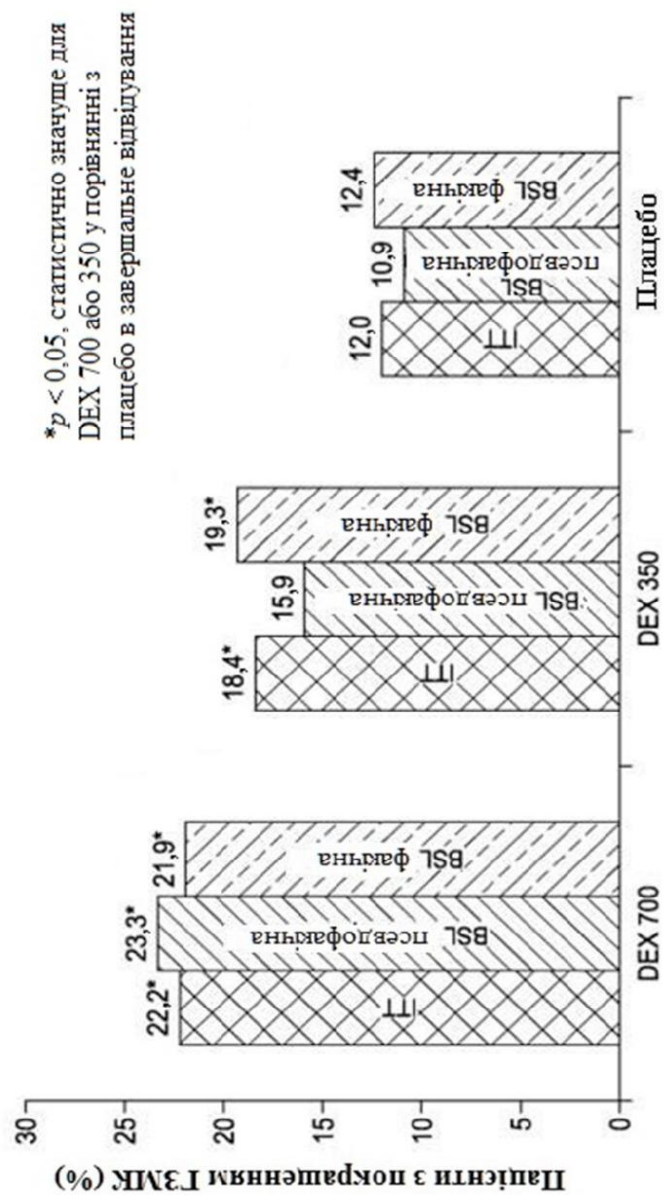
Fig. 2



Фиг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

	Пацієнти, n (%)		
	DEX 700 N = 347	DEX 350 N = 343	Плацебо N = 350
Катаракта*	178 (27,6)	164 (18,3)	51 (10,8)
Підвищений внутрішньоочний тиск	107 (12,5)	103 (11,7)	12 (1,8)
Кон'юнктивальний крововилив	73 (8,5)	89 (10,1)	45 (6,8)
Очна гіпертензія	21 (2,5)	17 (1,9)	5 (0,8)
Очна біль	18 (2,1)	24 (2,7)	13 (2,0)
Відшарування склистого тіла	17 (2,0)	23 (2,6)	8 (1,2)
Плаваючі помутніння склистого тіла	17 (2,0)	9 (1,0)	7 (1,1)
Набряк кон'юнктиви	15 (1,8)	17 (1,9)	4 (0,6)
Помутніння задньої капсули	13 (1,5)	13 (1,5)	7 (1,1)
Помутніння склистого тіла	11 (1,3)	5 (0,6)	3 (0,5)

Фіг. 6

	DEX 700, n (%) (N = 347)	DEX 350, n (%) (N = 343)	Плацебо, n (%) (N = 350)
Трабекулектомія	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Іридєктомія	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
Іридотомія	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Трабекулопластика	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)

Фіг. 7

Комп'ютерна верстка В. Юкін

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601