

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992515** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.04.09

(22) Дата подачи заявки
2018.04.20

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОПАТИИ**

(31) **62/488,161**

(32) **2017.04.21**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/028552**

(87) **WO 2018/195411 2018.10.25**

(71)(72) Заявитель и изобретатель:

ХОФФМАН СТИВЕН (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение представляет способы, композиции и наборы для лечения ретинопатии, включая диабетическую ретинопатию и дегенерацию желтого пятна, у нуждающегося субъекта.

201992515
A1

201992515

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559692EA/061

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОПАТИИ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/488161, поданной 21 апреля 2017 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Область техники

Настоящее изобретение относится к композициям, наборам и способам лечения ретинопатии, включая диабетическую ретинопатию и дегенерацию желтого пятна.

Уровень техники

Сетчатка представляет собой слой нервных клеток, который выстилает заднюю стенку внутренней части глазного яблока. Сетчатка получает световое изображение, сформированное линзой, и преобразует это изображение в сигналы, которые достигают мозга через зрительный нерв. Макула, небольшая область в центре сетчатки, позволяет глазу различать мелкие детали, такие как письменный текст. Ретинопатия является общим термином, который относится к нарушениям сетчатки.

Одним из типов ретинопатии является диабетическая ретинопатия. Высокий уровень сахара в крови у диабетиков повреждает кровеносные сосуды в сетчатке. Это повреждение может привести к набуханию и утечке кровеносных сосудов, закрытию кровеносных сосудов для прекращения кровотока к сетчатке и росту аномальных кровеносных сосудов на сетчатке. Диабетическая ретинопатия обычно протекает в две стадии. На ранней стадии диабетической ретинопатии, известной как непролиферативная диабетическая ретинопатия, кровеносные сосуды могут набухать и протекать, вызывая отек желтого пятна. Кровеносные сосуды также могут перекрываться, вызывая макулярную ишемию. Продвинутая стадия диабетической ретинопатии называется пролиферативной диабетической ретинопатией. На этой стадии в сетчатке появляются новые кровеносные сосуды, которые могут протекать или образовывать рубцовую ткань. Диабетическая ретинопатия отрицательно влияет на зрение, начиная от затуманенного зрения и заканчивая потерей зрения.

Другой тип ретинопатии представляет собой дегенерацию желтого пятна. Дегенерация желтого пятна в результате повреждения макулы и приводит к потере центрального зрения, в том числе способность видеть мелкие детали. Дегенерация желтого пятна часто связана с возрастом, происходя как естественная часть процесса старения.

Существует два типа дегенерации желтого пятна: сухая дегенерация желтого пятна и влажная дегенерация желтого пятна. Наиболее распространенный тип дегенерации желтого пятна, сухая дегенерация желтого пятна, возникает, когда макула истончается с возрастом и под сетчаткой образуются небольшие белковые отложения. При влажной дегенерации желтого пятна под сетчаткой растут новые аномальные кровеносные сосуды,

которые вызывают рубцевание макулы.

Лекарственные средства, доступные в настоящее время для лечения диабетической ретинопатии и дегенерации желтого пятна, включают ранибизумаб, бевацизумаб и афлиберцепт. Все эти лекарственные средства на основе антител вводятся врачом путем инъекции в глаз пациента. Таким образом, остается потребность в дополнительных эффективных средствах для лечения или методах лечения ретинопатии, особенно тех, которые могут быть введены пациентом.

Сущность

Настоящее изобретение предоставляет способы, композиции и наборы для лечения ретинопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включая диабетическую ретинопатию и дегенерацию желтого пятна. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы и р450 3А4 промотора.

В других вариантах осуществления изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие ингибитор тирозингидроксилазы и р450 3А4 промотор. Также предоставлены наборы, включающие ингибитор тирозингидроксилазы и р450 3А4 промотор вместе с упаковкой для них.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение может быть более легко понято посредством ссылки на следующее подробное описание, которое составляет часть этого раскрытия. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что терминология, используемая здесь, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

Если иное не определено в настоящем документе, научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, должны иметь значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области техники. Кроме того, если контекст не требует иного, термины в единственном числе включают множественное число, а термины в множественном числе включают единственное число.

Как использовано выше и во всем описании, следующие термины и сокращения, если не указано иное, должны иметь следующие значения.

В настоящем изобретении формы единственного числа включают ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает, по меньшей мере, это конкретное значение, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» представляет собой ссылку на одно или несколько таких соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее. Термин «множество», как используется в данном документе, означает более одного. Когда выражается диапазон значений, другой вариант осуществления включает от

одного конкретного и/или до другого конкретного значения. Точно так же, когда значения выражены в виде аппроксимаций с использованием предшествующего слова «примерно», подразумевается, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Все диапазоны включены и комбинируются.

Используемые в настоящем описании термины «компонент», «композиция», «композиция соединений», «соединение», «лекарственное средство», «фармакологически активное средство», «активное средство», «терапевтическое средство», «терапия», «лечение», или «медицинский препарат» используются в настоящем описании взаимозаменяемо для обозначения соединения или соединений или композиции вещества, которые при введении субъекту (человеку или животному) индуцируют желаемый фармакологический и/или физиологический эффект путем местного и/или системного действия.

Используемые в настоящем описании термины «лечение» или «терапия» (а также их различные формы) включают превентивное (например, профилактическое), радикальное или паллиативное лечение. Используемый в настоящем описании термин «лечение» включает смягчение или уменьшение, по меньшей мере, одного неблагоприятного или негативного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Это состояние, заболевание или расстройство может быть ретинопатия.

Используемый выше и во всем описании термин «эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение необходимых периодов времени для достижения желаемого результата в отношении лечения соответствующего расстройства, состояния или побочного эффекта. Понятно, что эффективное количество компонентов по настоящему изобретению будет варьироваться от пациента к пациенту не только в отношении конкретного выбранного соединения, компонента или композиции, пути введения и способности компонентов вызывать желаемый результат у индивидуума, но также в отношении таких факторов, как болезненное состояние или тяжесть состояния, подлежащего облегчению, уровни гормонов, возраст, пол, масса индивидуума, состояние пациента и тяжесть патологического состояния, подлежащего лечению, сопутствующее лечение или специальные диеты, которые соблюдаются конкретным пациентом, и другие факторы, которые будут признаны специалистами в данной области техники, с соответствующей дозировкой по усмотрению лечащего врача. Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения улучшенного терапевтического ответа. Эффективным количеством является также количество, при котором любые токсические или вредные эффекты компонентов перевешиваются терапевтически полезными эффектами.

«Фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других осложнений, соизмеримых с разумным соотношением пользы/риска.

«Высокий уровень глюкозы в крови» используется в настоящем описании взаимозаменяемо с «гипергликемией» и определяется как уровень глюкозы в крови натощак 126 мг/дл или более в двух отдельных случаях.

В рамках настоящего изобретения раскрытые соединения могут быть получены в форме фармацевтически приемлемых солей. «Фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения его солей с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и им подобные; и соли, полученные из органических кислот, такие как, но не ограничиваясь, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая и тому подобное. Эти физиологически приемлемые соли получают способами, известными в данной области техники, например, путем растворения свободных оснований амина с избытком кислоты в водном спирте или нейтрализации свободной карбоновой кислоты основанием щелочного металла, такого как гидроксид, или с помощью амина.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в альтернативных формах. Например, многие аминоксодержащие соединения могут быть использованы или получены в виде кислотно-аддитивной соли. Часто такие соли улучшают выделение и пригодность к обработке соединения. Например, в зависимости от реагентов, условий реакции и тому подобного, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы или получены, например, в виде их гидрохлорида или тозилатных солей. Изоморфные кристаллические формы, все хиральные и рацемические формы, N-оксид, гидраты, сольваты и гидраты кислых солей, также входят в объем настоящего изобретения.

Определенные кислотные или основные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде цвиттерионов. Предполагается, что все формы соединений, включая свободную кислоту, свободное основание и цвиттерионы, входят в объем настоящего изобретения. В данной области хорошо известно, что соединения, содержащие как амино, так и карбоксигруппы, часто существуют в равновесии с их цвиттерионными формами. Таким образом, любое из описанных в настоящем документе соединений, которые включают, например, как амино, так и карбоксигруппы, также

включает ссылку на их соответствующие цвиттерионы.

Термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют идентичное химическое строение, но различаются в отношении расположения атомов или групп в пространстве. Термин «энантиомеры» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальным отображением друг друга и не являются наложенными друг на друга.

Термин «введение» означает либо непосредственное введение соединения или композиции по настоящему изобретению, либо введение пролекарства, производного или аналога, которое образует эквивалентное количество активного соединения или вещества в организме.

Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к животному, например, человеку, для которого предусмотрено лечение, включая профилактическое лечение, фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению. Термин "субъект", используемый в настоящем документе, относится к человеку и животным, не являющимся человеком. Термины «животные, не являющиеся человеком» и «млекопитающие, не являющиеся человеком», используются в настоящем документе взаимозаменяемо и включают всех позвоночных животных, например, млекопитающих, таких как приматы, отличные от человека (особенно высшие приматы), овцы, собаки, грызуны (например, мыши или крысы), морская свинка, коза, свинья, кошка, кролики, коровы, лошади и не млекопитающие, такие как рептилии, амфибии, куры и индейки.

Термин «ингибитор», используемый в настоящем документе, включает соединения, которые ингибируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента и необязательно означает полное ингибирование экспрессии и/или активности. Скорее, ингибирование включает ингибирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента до степени и в течение времени, достаточных для получения желаемого эффекта.

Термин «промотор», используемый в настоящем документе, включает соединения, которые стимулируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента и необязательно означают полную стимуляцию экспрессии и/или активности. Скорее, стимуляция включает стимулирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента до такой степени и в течение времени, достаточного для достижения желаемого эффекта.

Не имея намерения ограничиваться каким-либо конкретным механизмом действия, полагают, что ингибиторы тирозингидроксилазы в соответствии с настоящим изобретением функционируют путем снижения активности адреналовой системы, снижая вазоконстрикцию и, в свою очередь, увеличения притока крови к сетчатке.

Предоставлены способы лечения ретинопатии у субъекта. Такие способы могут включать введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы. Другие такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы и

p450 3A4 промотора. Этот ингибитор тирозингидроксилазы и p450 3A4 промотор можно вводить одновременно.

Введение ингибитора тирозингидроксилазы или ингибитора тирозингидроксилазы и промотора p450 3A4 может осуществляться различными путями, включая пероральное, назальное, подкожное, внутривенное, внутримышечное, трансдермальное, вагинальное, ректальное введение или в любой их комбинации. Чрескожное введение может быть осуществлено с использованием, например, олеиновой кислоты, 1-метил-2-пирролидона, додецилнораоксиэтилен гликоль моноэфира. Предпочтительные составы для трансдермального введения описаны в опубликованной заявке США No. 2016-0199453, которая включена в настоящее описание посредством ссылки.

В других подходящих вариантах осуществления изобретения ингибитор тирозингидроксилазы и p450 3A4 промотор вводят в течение цикла, состоящего из пяти-семи дней введения ингибитора тирозингидроксилазы и p450 3A4 промотора и одного-двух дней без введения ингибитора тирозингидроксилазы и p450 3A4 промотора. В некоторых подходящих вариантах осуществления изобретения осуществляют по меньшей мере шесть из указанных циклов введения. В некоторых подходящих вариантах осуществления изобретения вводят 25 мг ингибитора тирозингидроксилазы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой производное тирозина. Производное тирозина может существовать в различных изомерных формах, включая стереоизомеры и энантиомеры. Производное тирозина может, например, существовать как в L-форме, так и в D-форме. Производное тирозина может, например, также существовать в рацемической форме. Типичные производные тирозина включают один или несколько из метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, D-тирозин этиловый эфир гидрохлорида, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил) пропаноат H-D-тирозин(tBu)-аллиловый эфир гидрохлорида, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноата, диэтил 2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил) пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил) пропаноата, H-DL-тирозин метиловый эфир гидрохлорида, H-3,5-дийодтирозин метиловый эфир гидрохлорида, H-D-3,5-дийодтирозин метиловый эфир гидрохлорида, H-D-тирозин метиловый эфир гидрохлорида, D-тирозин метиловый эфир гидрохлорида, D-тирозин-метиловый эфир гидрохлорида, метил D-тирозинат гидрохлорида, H-D-тирозин метиловый эфир гидрохлорида, D-тирозин метиловый эфир гидрохлорида, H-D-тирозин метиловый эфир гидрохлорида, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)

пропионовой кислоты, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) метиловый эфир гидрохлорида, метил (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) пропаноат гидрохлорида, метил (2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил) пропаноат гидрохлорида, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозин этиловый эфир гидрохлорида, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-тирозина (3,5-I2)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO2)-OH, α -метил-L-тирозина, α -метил-D-тирозина и α -метил-DL-тирозина. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α -метил-L-тирозин. В других вариантах осуществления производное тирозина представляет собой α -метил-D-тирозин. В других вариантах осуществления производное тирозина представляет собой α -метил-DL-тирозин в рацемической форме.

Типичные р450 3A4 промоторы включают 5,5-дифенилгидантоин, вальпроевую кислоту и карбамазепин. В подходящем варианте осуществления изобретения композиция включает от 5 до 25 мг 5,5-дифенилгидантоина. Типичные субъекты включают млекопитающих. В определенных вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предоставляются способы, дополнительно включающие оценку прогрессирования указанной ретинопатии у указанного субъекта. Эта стадия оценки может быть выполнена до указанной стадии введения или после указанной стадии введения.

Репрезентативные состояния, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают ретинопатию, включая диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, пролиферативную диабетическую ретинопатию, дегенерацию желтого пятна, сухую дегенерацию желтого пятна, и влажную дегенерацию желтого пятна.

Введение фармацевтически активных молекул, таких как ингибитор и/или промоторы, может осуществляться различными путями, включая пероральный, назальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, трансдермальный, вагинальный, ректальный путь введения или в любой их комбинации. Чрескожное введение может быть осуществлено с использованием, например, олеиновой кислоты, 1-метил-2-пирролидона, додецилнораоксиэтилен гликоль моноэфира.

Ингибитор тирозингидроксилазы можно вводить в течение цикла, состоящего из пяти-семи дней введения ингибитора тирозингидроксилазы и одного-двух дней без введения ингибитора тирозингидроксилазы. Ингибитор тирозингидроксилазы можно вводить в течение по меньшей мере шести указанных циклов. В одном подходящем варианте осуществления изобретения ингибитор тирозингидроксилазы вводят ежедневно. В другом подходящем варианте осуществления изобретения ингибитор тирозингидроксилазы вводят несколько раз в день.

Типичные способы лечения в соответствии с изобретением включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы или ингибитора тирозингидроксилазы и р450 3A4 промотора.

Подходящие варианты осуществления могут включать фармацевтические композиции, включающие ингибитор тирозингидроксилазы и р450 3A4 промотор. Ингибитор тирозингидроксилазы может быть производным тирозина.

Также в настоящем описании представлены наборы, включающие ингибитор тирозингидроксилазы и р450 3A4 промотор вместе с упаковкой для них. Ингибитор тирозингидроксилазы может быть производным тирозина. Производное тирозина может включать производные тирозина, способные существовать в изомерной форме. Производные тирозина могут включать производные тирозина в его L-форме или в его D-форме. Производное тирозина может, например, также существовать в рацемической форме. Типичные производные тирозина включают один или несколько из метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, D-тирозин этиловый эфир гидрохлорида, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил) пропаноат H-D-тирозин(tBu)-аллиловый эфир гидрохлорида, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноата, диэтил 2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил) пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил) пропаноата, H-DL-тирозин-метиловый эфир гидрохлорида, H-D-3,5-дийодтирозин-метиловый эфир гидрохлорида, H-D-тирозин-метиловый эфир гидрохлорида, D-тирозин метиловый эфир гидрохлорида, D-тирозин-ом гидрохлорида, метил D-тирозинат гидрохлорида, H-D-тирозин-метиловый эфир•гидрохлорида, D-тирозин метиловый эфир гидрохлорида, H-D-тирозин-метиловый эфир-гидрохлорида, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) пропионовой кислоты, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) метиловый эфир гидрохлорида, метил (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) пропаноат гидрохлорида метил (2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил) пропаноат гидрохлорида, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозин этиловый эфир гидрохлорида, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-тирозина (3,5-I2)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO2)-OH, α-метил-L-тирозина, α-метил-D-тирозина и α-метил-DL-тирозина. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α-метил-L-тирозин. В других конкретных вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α-метил-D-тирозин. В других вариантах осуществления производное тирозина представляет собой α-метил-DL-тирозин в рацемической форме.

Следующие примеры предоставлены для дополнения предшествующего раскрытия и для лучшего понимания предмета, описанного в данном документе. Эти примеры не

должны рассматриваться как ограничивающие описанный предмет изобретения. Подразумевается, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их свете будут очевидны для специалистов в данной области и должны быть включены в настоящее описание и могут быть выполнены без отступления от истинного объема изобретения.

Пример 1 – Диабетическая ретинопатия

100 пациентов с диабетической ретинопатией разделяли на контрольную группу (n=50) и группу испытуемых (n=50). Исходный кровоток в сетчатке и васкуляризацию в обеих группах оценивали с помощью доплеровской оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии–ангиографии. *См., например, Gao SS, et al. Optical Coherence Tomography Angiography, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016, 57:OCT27–OCT36; см. также Leitgeb, RA et al., Doppler Optical Coherence Tomography, Progress in Retinal and Eye Research 2014, 41, 26–43.* Пациентам в группе испытуемых вводили суточные дозы ингибитора тирозингидроксилазы. Через 30 дней снова оценивали кровоток в сетчатке и сосудистую сеть сетчатки контрольной группы и группы испытуемых. Группа испытуемых показала улучшение кровотока в сетчатке и снижение патологии сосудистой сети сетчатки по сравнению с контрольной группой.

Пример 2 – Дегенерация желтого пятна

100 пациентов с дегенерацией желтого пятна разделяли на контрольную группу (n=50) и группу испытуемых (n=50). Исходный кровоток в сетчатке и васкуляризацию в обеих группах оценивали с помощью доплеровской оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии–ангиографии. *См., например, Gao SS, et al. Optical Coherence Tomography Angiography, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016, 57:OCT27–OCT36; см. также Leitgeb, RA et al., Doppler Optical Coherence Tomography, Progress in Retinal and Eye Research 2014, 41, 26–43.* Пациентам в группе испытуемых вводили суточные дозы ингибитора тирозингидроксилазы. Через 30 дней снова оценивали кровоток в сетчатке и сосудистую сеть сетчатки контрольной группы и группы испытуемых. Группа испытуемых показала улучшение кровотока в сетчатке и снижение патологии сосудистой сети сетчатки по сравнению с контрольной группой.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения ретинопатии у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы, который является по меньшей мере одним из метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, D-тирозин этилового эфира гидрохлорида, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил) пропаноат Н-D-тирозин (tBu)-аллилового эфира гидрохлорида, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропаноата, диэтил 2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил) пропаноата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропаноата, Н-DL-тирозин-метилового эфира гидрохлорида, Н-3,5-дийодтирозин-метилового эфира гидрохлорида, Н-D-3,5-дийодтирозин-метилового эфира гидрохлорида, Н-D-тирозин метилового эфира гидрохлорида, D-тирозин метилового эфира гидрохлорида, D-тирозин-метилового эфира гидрохлорида, метил D-тирозинат гидрохлорида, Н-D-тирозин-метилового эфира гидрохлорида, D-тирозин метилового эфира гидрохлорида, Н-D-тирозин-метилового эфира гидрохлорида, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) пропионовой кислоты, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)метилового эфира гидрохлорида, метил (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) пропаноата гидрохлорида, метил (2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил) пропаноата гидрохлорида, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозин этилового эфира гидрохлорида, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-тирозина (3,5-I2)-OSu, Fmoc-тирозин(3-NO₂)-OH, α-метил-L-тирозина, α-метил-D-тирозина и α-метил-DL-тирозина.

2. Способ по п. 1, где ингибитор тирозингидроксилазы вводят перорально, подкожно, внутривенно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации.

3. Способ по п. 2, где трансдермальное введение осуществляют в комбинации с олеиновой кислотой, 1-метил-2-пирролидоном или додецилнонаоксиэтилен гликоль моноэфиром.

4. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение р450 3A4 промотора субъекту.

5. Способ по п. 4, где р450 3A4 промотор представляет собой 5,5-дифенилгидантоин.

6. Способ по п. 4, где р450 3A4 промотор представляет собой вальпроевую кислоту или карбамазепин.

7. Способ по п. 4, где ингибитор тирозингидроксилазы и р450 3A4 промотор вводят одновременно.

8. Способ по п. 4, где ингибитор тирозингидроксилазы и р450 3A4 промотор вводят перорально, подкожно, внутривенно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации

9. Способ по п. 8, где трансдермальное введение осуществляют в комбинации с олеиновой кислотой, 1-метил-2-пирролидоном или додецилнаоксиэтилен гликоль моноэфиром.

10. Способ по п. 1, где ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-D-тирозин.

11. Способ по п. 1, где ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-L-тирозин.

12. Способ по п. 1, где ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-D-тирозин и α -метил-L-тирозин.

13. Способ по п. 1, где ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой α -метил-DL-тирозин в рацемической форме.

14. Способ по п. 1, где субъект представляет собой человека.

15. Способ по п. 1, где ретинопатия представляет собой диабетическую ретинопатию.

16. Способ по п. 15, дополнительно включающий оценку прогрессирования указанной диабетической ретинопатии у указанного субъекта.

17. Способ по п. 1, где ретинопатия представляет собой дегенерацию желтого пятна.

18. Способ по п. 17, где дегенерация желтого пятна представляет собой влажную дегенерацию желтого пятна.

19. Способ по п. 17, где дегенерация желтого пятна представляет собой сухую дегенерацию желтого пятна.

20. Способ по п. 17, дополнительно включающий оценку прогрессирования указанной дегенерации желтого пятна у субъекта.