

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192607 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.03

(22) Дата подачи заявки
2020.03.26

(51) Int. Cl. A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/824,017

(32) 2019.03.26

(33) US

(86) PCT/US2020/024972

(87) WO 2020/198481 2020.10.01

(71) Заявитель:
АСКЛЕПИКС ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Пандей Ниранджан Б. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В различных аспектах и вариантах реализации изобретения предложены способы и фармацевтические композиции для лечения глазного заболевания, связанного с сосудистой проницаемостью или воспалением глаз. В различных аспектах и вариантах реализации изобретение включает введение от около 1 мкг до около 1 мг биомиметического пептида, полученного из коллагена IV или его соли пациенту путем внутриглазной инъекции. Инъекции проводятся с частотой от около одного раза в месяц до около одного раза в два года. В различных вариантах реализации способы и композиции могут обеспечивать мощное действие и длительную продолжительность действия при нечастых интравитреальных инъекциях небольшого объема.

A1

202192607

202192607

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571028EA/026

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПРИОРИТЕТ

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущества предварительной заявки США № 62/824,017, поданной 26 марта 2019 года, которая настоящим включена в нее посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Диабетический макулярный отек (ДМО) и влажная возрастная макулярная дегенерация (ВМД) являются ведущими причинами слепоты у взрослых. Прогрессирование ВМД приводит к снижению центрального зрения, которое необходимо для повседневной деятельности, такой как чтение, вождение автомобиля и распознавание лиц. В то время как сухая ВМД приводит к постепенной потере зрения, влажная ВМД приводит к более быстрой потере зрения и является наиболее прогрессирующей формой заболевания.

Введение инъекционных ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) - (анти-VEGF препаратов) существенно снизило частоту слепоты, связанной с ВМД и позволяет многим пациентам сохранить зрение. Такие анти-VEGF препараты включают ранибизумаб (LUCENTIS) и афлиберцепт (EYLEA). Во время лечения офтальмолог закапывает в глаз анестезирующие и антисептические капли, а затем вводит анти-VEGF-препарат путем инъекции в стекловидное тело (например, рядом с сетчаткой в задней части глаза). Рекомендуемая частота этих инъекций варьируется от одного раза в несколько недель до одного раза в несколько месяцев. Пациентам часто требуется несколько доз в течение нескольких месяцев, а для сохранения эффекта необходимы повторные курсы лечения. Стоимость одной процедуры может быть очень высокой - около 2000 долларов за инъекцию в США. Кроме того, потенциальные осложнения интравитреальных инъекций включают инфекцию (например, вызванную *Streptococcus endophthalmitis*), отслоение сетчатки, глазную гипертензию, катаракту, воспаление и другие.

Соответственно, желательны эффективные, безопасные и удобные для пациента способы лечения заболеваний глаз, включая заболевания сетчатки, такие как влажная ВМД и диабетический макулярный отек.

СУЩНОСТЬ АСПЕКТОВ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В различных аспектах и вариантах реализации изобретение предоставляет способы и фармацевтические композиции для лечения глазного заболевания, включая заболевание сетчатки, связанное с сосудистой проницаемостью и/или воспалением. В различных аспектах и вариантах реализации изобретение включает введение от около 1 мкг до около 1 мг биомиметического пептида, полученного из коллагена IV, или его соли пациенту путем внутриглазной инъекции. Инъекции проводятся с частотой от около ежемесячно до не чаще, чем около одного раза в два года. Как раскрыто в настоящем документе, пептиды

образуют прозрачный гель при внутриглазном введении и обеспечивают устойчивое высвобождение в течение длительного периода времени при удивительно малом количестве активного агента. Соответственно, пептид может обеспечивать мощное действие и длительную продолжительность действия при редких интравитреальных инъекциях небольшого объема.

Примерный биомиметический пептид, полученный из коллагена-IV, включает в себя, состоит или по существу состоит из аминокислотной последовательности LRRFSTAPFAFIDINDVINP (SEQ ID NO:1). Биомиметические пептиды, полученные из коллагена IV, способствуют агонистической активности ангиопоэтина 2 (Ang2) в отношении Tie2, тем самым стабилизируя сосудистую систему. Пептиды нацелены на интегрин $\alpha 5 \beta 1$ и $\alpha V \beta 3$ и разрушают их, а также подавляют сигнализацию через множество рецепторов, включая рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Пептид SEQ ID NO:1 упоминается в настоящем документе как AXT107.

В некоторых вариантах реализации изобретения пептид или его соль вводят пациенту с состоянием, выбранным из диабетического макулярного отека, окклюзии вен сетчатки, ВМД (например, влажная ВМД) или фоновой диабетической ретинопатии. В некоторых вариантах реализации у пациента острое или хроническое воспаление глаза. В некоторых вариантах реализации у пациента увеит или аутоиммунное или воспалительное заболевание, которое проявляется в глазу.

В различных вариантах реализации изобретения около 1 мг или менее биомиметического пептида, полученного из коллагена IV, или его соль вводится путем внутриглазной инъекции. Например, биомиметический пептид, полученный из коллагена IV, или его соль вводится в дозе около 800 мкг или менее, или около 500 мкг или менее, или около 250 мкг или менее (например, от 50 до 150 мкг) на одну внутриглазную инъекцию. Небольшое количество активного вещества обеспечивает удивительно длительную продолжительность действия, что существенно снижает частоту необходимых инъекций. Например, пептид или его соль можно вводить путем внутриглазной инъекции не чаще, чем около одного раза в три месяца, или не чаще, чем около одного раза в четыре месяца, или не чаще, чем около одного раза в шесть месяцев, или не чаще, чем около одного раза в восемь месяцев, или не чаще, чем около одного раза в год, или не чаще, чем около одного раза в 1,5 года, или не чаще, чем около одного раза в два года, или не чаще, чем около одного раза в три года.

Кроме того, в соответствии с изобретением, пептид доставляется без использования передовых технологий получения лекарственных форм (например, инкапсулирование частиц), таких как инкапсулирование наночастиц или микрочастиц, или инкапсулирование в липосомы. То есть, пептид поставляется без какой-либо технологии инкапсулирования (например, пептид поставляется в виде "голого пептида" в водном растворе). Физические свойства пептида, который, согласно наблюдений, образует

прозрачный гель в стекловидном теле, достаточны для мощного и длительного действия.

В различных вариантах реализации пептид может быть доставлен при состояниях (включая макулярный отек, влажную ВМД), являющихся рефрактерными или которые только частично реагируют на блокаду или ингибиторную терапию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

В других аспектах изобретение предоставляет фармацевтические композиции, подходящие для интравитреального введения. Фармацевтические композиции включают от около 1 мкг до около 1 мг биомиметического пептида, полученного из коллагена IV или его соли (как раскрыто в настоящем документе) в виде единичной дозы в предварительно заполненном шприце. Например, единичная доза может составлять около 700 мкг или менее пептида или его соли, или около 500 мкг или менее пептида или его соли, или около 250 мкг или менее пептида или его соли, или около 100 мкг или менее пептида или его соли. Примерная композиция включает дозу от 50 до 150 мкг пептида (например, около 100 мкг).

Другие аспекты и варианты реализации изобретения будут очевидны из следующего подробного описания.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

ФИГУРА 1А и ФИГУРА 1В - графики, показывающие ингибирование посредством АХТ107 VEGF-индуцированного просачивания сосудов при дозировке 100 мкг АХТ107 (ФИГУРА 1А) и 500 мкг АХТ107 (ФИГУРА 1В) в течение 12 месяцев у кроликов породы Dutch-Belted. Столбик "VEGF" обозначает контроль без АХТ107 и используется для указания просачивания, которое происходит в отсутствие лечения АХТ107.

ФИГУРА 2 представляет собой графики, показывающие количество АХТ107, выраженное в нанограммах на грамм (нг/г), которое присутствует в сетчатке Dutch-Belted в различные моменты времени после интравитреального введения. АХТ107 обнаруживается на значительном уровне в сетчатке через 225, 271 и 315 дней после однократной инъекции.

ФИГУРА 3 - изображение, показывающее, что АХТ107 образует гель при введении в глаз кролика. Гель остается ниже зрительной оси и не блокирует ни зрительную ось, ни зрительный нерв.

На ФИГ. 4 показаны изображения геля в течение 301 дня для доз АХТ107 100 мкг, 250 мкг, 500 мкг и 1000 мкг после однократной инъекции.

ФИГУРА 5 представляет собой график, показывающий высвобождение АХТ107 из гелей при 100 мкг, 250 мкг, 500 мкг и 1000 мкг с течением времени. Пунктирные линии показывают оценку уровней АХТ107 через 361 день.

ФИГУРА 6 представляет собой изображение, показывающее образование геля АХТ107 в стекловидном теле у людей разного возраста.

ФИГУРА 7 - изображения, показывающие гели, образованные АХТ107 в глазу кролика, полученные в ходе токсикологического ФК-исследования АХТ107 в различных дозах от вскрытия кроликов Dutch-Belted через 6 месяцев после введения. Стрелки

указывают на изолированные гели АХТ107.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В различных аспектах и вариантах реализации изобретение предоставляет способы и фармацевтические композиции для лечения глазных заболеваний, включая заболевания сетчатки, связанные с сосудистой проницаемостью и/или воспалением. В различных аспектах и вариантах реализации изобретение включает введение от около 1 мкг до около 1 мг биомиметического пептида, полученного из коллагена IV, или его соли пациенту путем внутриглазной инъекции. Инъекции проводятся с частотой от около ежемесячно до не чаще, чем около одного раза в два года. Как раскрыто в настоящем документе, пептиды образуют прозрачный гель при внутриглазном введении и обеспечивают устойчивое высвобождение в течение длительного периода времени при удивительно малом количестве активного агента. Соответственно, пептид может обеспечивать мощное действие и длительную продолжительность действия при редких интравитреальных инъекциях небольшого объема.

В соответствии с аспектами изобретения, активный агент представляет собой биомиметический пептид, полученный из коллагена IV, который способствует агонистической активности ангиопоэтина 2 (Ang2) в отношении Tie2, тем самым стабилизируя сосудистую систему и оказывая противовоспалительное действие. См. WO 2018/067646, который настоящим включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Биомиметические пептиды, полученные из коллагена IV, получают из фибриллы $\alpha 5$ коллагена IV типа. Примерный биомиметический пептид, включает в себя, состоит или по существу состоит из аминокислотной последовательности LRRFSTAPFAFIDINDVINP (SEQ ID NO:1). Пептиды нацелены на интегрин $\alpha 5 \beta 1$ и $\alpha V \beta 3$ и разрушают их, а также подавляют сигнализацию через множество рецепторов, включая рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Пептид SEQ ID NO:1 упоминается в настоящем документе как АХТ107.

Биомиметические пептиды, полученные из коллагена IV, также включают пептиды, описанные в Патенте США 9,056,923 и Патенте США 9,802,984, которые включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте. Например, пептиды в соответствии со следующим раскрытием содержат пептиды, включающие аминокислотную последовательность LRRFSTXPXXXXNINNVXNF (SEQ ID NO:2), где X - стандартная аминокислота или негенетически закодированная аминокислота. В некоторых вариантах реализации изобретения X в положении 7 - M, A или G; X в положении 9 - F, A, Y или G; X в положении 10 - M, A, G, D-аланин (dA) или норлейцин (Nle); X в положении 11 - F, A, Y, G или 4-хлорфенилаланин (4-ClPhe); X в положении 12 и положении 18 независимо выбраны из 2-аминомасляной кислоты (Abu), G, S, A, V, T, I, L или аллилглицина (AllylGly). В различных вариантах реализации пептид содержит около 30 аминокислот или менее, или около 25 аминокислот менее, или около 24

аминокислот, или около 23 аминокислот, или около 22 аминокислот, или около 21 аминокислоты, или около 20 аминокислот. В еще других вариантах реализации одна, две, три, четыре или пять аминокислот из SEQ ID NO:2 удалены. В некоторых вариантах реализации пептид включает в себя или состоит из аминокислотной последовательности LRRFSTAPFAFIDINDVIN (SEQ ID NO:3).

В некоторых вариантах реализации пептид включает в себя или состоит из аминокислотной последовательности LRRFSTAPFAFIDINDVIN (SEQ ID NO:1) или ее производной. Производные пептида SEQ ID NO:1 включают пептиды, имеющие от 1 до 5 аминокислотных замен, вставок или делеций (например, вместе 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, вставок или делеций) по отношению к SEQ ID NO:1, хотя в некоторых вариантах реализации Asp в положениях 13 и 16 сохраняются. В некоторых вариантах реализации последовательность DINDV сохраняется в производном. Пептид может иметь аминокислотную последовательность LRRFSTXPXXXXINDVXNF, где X - стандартная аминокислота или негенетически закодированная аминокислота (SEQ ID NO:4). В некоторых вариантах реализации X в положении 7 - M, A или G; X в положении 9 - F, A, Y или G; X в положении 10 - M, A, G, D-аланин (dA) или норлейцин (Nle); X в положении 11 - F, A, Y, G или 4-хлорфенилаланин (4-ClPhe); X в положении 12 и положении 18 независимо выбраны из 2-аминомасляной кислоты (Abu), G, S, A, V, T, I, L или аллилглицина (AllylGly). В различных вариантах реализации пептид содержит около 30 аминокислот или менее, или около 25 аминокислот менее, или около 24 аминокислот, или около 23 аминокислот, или около 22 аминокислот, или около 21 аминокислоты, или около 20 аминокислот. В еще других вариантах реализации одна, две, три, четыре или пять аминокислот из SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO: 1 удалены.

В некоторых вариантах реализации аминокислотные замены производятся в любом положении пептида SEQ ID NO:1 или 3, которые могут быть независимо выбраны из консервативных или неконсервативных замен. В этих или других вариантах реализации пептид включает от 1 до 10 аминокислот, добавленных к одному или обоим терминам (в совокупности). N- и/или C-концы могут быть необязательно заняты другой химической группой (кроме амино- или карбокси-групп, например, амидом или тиолом).

Консервативные замены могут быть сделаны, например, на основе сходства полярности, заряда, размера, растворимости, гидрофобности, гидрофильности и/или амфипатической природы соответствующих аминокислотных остатков. 20 генетически закодированных аминокислот можно объединить в следующие шесть стандартных групп аминокислот:

- (1) гидрофобные: Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln;
- (3) кислые: Asp, Glu;
- (4) основные: His, Lys, Arg;
- (5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: Gly, Pro; и
- (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

Как используется в настоящем документе, "консервативные замены" определяются как замена одной аминокислоты другой аминокислотой, перечисленной в той же группе из шести стандартных групп аминокислот, показанных выше. Например, замена Asp на Glu сохраняет один отрицательный заряд в модифицированном полипептиде. Кроме того, глицин и пролин могут быть заменены друг на друга в зависимости от их способности разрушать α -спирали. Некоторые предпочтительные консервативные замены в вышеуказанных шести группах представляют собой обмены в следующих подгруппах: (i) Ala, Val, Leu и Ile; (ii) Ser и Thr; (iii) Asn и Gln; (iv) Lys и Arg; и (v) Tyr и Phe.

Как используется в настоящем документе, "неконсервативные замены" определяются как замены одной аминокислоты другой аминокислотой, перечисленной в другой группе из шести стандартных групп аминокислот от (1) до (6), показанных выше.

В различных вариантах реализации биомиметический пептид или пептидный агент представляет собой пептид, состоящий из от около 8 до около 30 аминокислот или от около 10 до около 20 аминокислот и имеющий по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 смежных аминокислот из SEQ ID NO: 1 или 3. В некоторых вариантах реализации пептид содержит по меньшей мере одну, по меньшей мере две или по меньшей мере три d-аминокислоты. В некоторых вариантах реализации пептид содержит от одной до около пяти (например, 1, 2 или 3) негенетически кодируемых аминокислот, которые по выбору выбраны из 2-аминомасляной кислоты (Abu), норлейцина (Nle), 4-хлорфенилаланина (4-ClPhe) и аллилглицина (AllylGly).

Примерные биомиметические пептиды в соответствии с раскрытием включают:

LRRFSTMPFMF(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:5),
 LRRFSTMPAMF(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:6),
 LRRFSTMPFAF(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:7),
 LRRFSTMPFMA(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:8),
 LRRFSTMPF(Nle)F(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:9),
 LRRFSTMPFM(4-ClPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO: 10),
 LRRFSTMPFMFSNINNVSNF (SEQ ID NO: 11),
 LRRFSTMPFMFANINNVANF (SEQ ID NO: 12),
 LRRFSTMPFMFININNVINF (SEQ ID NO: 13),
 LRRFSTMPFMFTNINNVTNF (SEQ ID NO: 14),
 LRRFSTMPFMF(AllyGly)NINNV(AllyGly)NF (SEQ ID NO: 15),
 LRRFSTMPFMFVNINNVVNF (SEQ ID NO: 16),
 LRRFSTMPFdAFININNVINF (SEQ ID NO: 17),
 LRRFSTMPFAFININNVINF (SEQ ID NO: 18),
 LRRFSTAPFAFININNVINF (SEQ ID NO: 19),
 LRRFSTAPFdAFIDINDVINF (SEQ ID NO:20),
 LRRFSTAPFAFIDINDVINW (SEQ ID NO:21),
 dLRRdLRRFSTAPFAFIDINDVINF (SEQ ID NO:22),
 LRRFSTAPFAFIDINDVINdF (SEQ ID NO:23),

dLRRFSTAPFAFIDINDVINdF (SEQ ID NO:24).

F(Abu)NINNV(Abu)N (SEQ ID NO:25),

FTNINNVVN (SEQ ID NO:26),

FININNVINF (SEQ ID NO:27),

FSNINNVSNF (SEQ ID NO:28),

FANINNVANF (SEQ ID NO:29),

F(AllyGly)NINNV(AllyGly)NF (SEQ ID NO:30),

FVNINNVVNF (SEQ ID NO:31),

FIDINDVINF (SEQ ID NO:32),

FIDINDVINW (SEQ ID NO:33),

FTDINDVTN (SEQ ID NO:34),

A(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:35) или

(4-ClPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:36).

В различных вариантах реализации биомиметический пептид образует гель в стекловидном теле человека.

В некоторых вариантах реализации изобретения пептид или его соль вводят пациенту с состоянием, выбранным из диабетического макулярного отека, окклюзии вен сетчатки, ВМД (например, влажная ВМД) или фоновой диабетической ретинопатии. В некоторых вариантах реализации у пациента острое или хроническое воспаление глаза. В некоторых вариантах реализации у пациента увеит или аутоиммунное или воспалительное заболевание, которое проявляется в глазу.

В некоторых вариантах реализации у пациента имеется макулярный отек. Макулярный отек возникает, когда жидкость и белковые отложения скапливаются на или под макулой глаза (желтая центральная область сетчатки) и вызывают ее уплотнение и набухание. Причины макулярного отека включают хронический или неконтролируемый диабет 2 типа (например, диабетическая ретинопатия), при котором периферические кровеносные сосуды, включая сосуды сетчатки, пропускают жидкость в сетчатку. Другие причины и/или сопутствующие нарушения включают возрастную макулярную дегенерацию (ВМД), хронический увеит, атеросклероз, высокое кровяное давление и глаукому. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется или существует риск окклюзии вен сетчатки, которая может привести к серьезному повреждению сетчатки и слепоте из-за ишемии и отека.

В некоторых вариантах реализации пациент имеет ВМД, которая, необязательно, является влажной ВМД или, в некоторых вариантах реализации, сухой ВМД.

Настоящее изобретение в различных вариантах реализации предусматривает лечение заболеваний сетчатки с помощью интравитреальных инъекций биомиметического пептида, полученного из коллагена IV, для введения которого требуется лишь небольшое количество активного агента при нечастых инъекциях. Как правило, интравитреальная инъекция - это инъекция в глаз, в частности в стекловидное тело, которое представляет собой желеобразную жидкость, заполняющую глаз. Во время процедуры, например, как

это обычно делается для введения анти-VEGF препаратов, медицинский работник вводит лекарство в стекловидное тело, рядом с сетчаткой в задней части глаза. Процедура часто занимает от 15 до 30 минут. Например, процедура обычно включает в себя закапывание в глаза капель для расширения зрачков, закапывание в глаза обезболивающих капель и введение лекарства в глаз с помощью маленькой иглы. Для предотвращения инфекции могут также использоваться капли с антибиотиками. Хотя эта процедура является рутинной, она не обходится без рисков и возможных осложнений. К ним относятся эндофтальмит, внутриглазное воспаление, отслоение сетчатки, повышение внутриглазного давления, глазное кровоизлияние, а также системные побочные эффекты. См. Falavarjani KG and Nguyen QD, Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti- VEGF agents: a review of literature. Eye 2013 Jul; 27(7): 787-794. Кроме того, процедура введения обычных анти-VEGF препаратов является дорогостоящей и неудобной, поскольку обычно требуются частые инъекции.

В различных вариантах реализации изобретения около 1 мг или менее биомиметического пептида, полученного из коллагена IV, или его соль вводится путем внутриглазной инъекции. В различных вариантах реализации единичная доза пептида вводится на дно глаза, например, между 5:00 и 7:00, так что на дне образуется гель. Например, биомиметический пептид, полученный из коллагена IV или его соль, вводится в дозе от около 25 мкг до около 1000 мкг. Например, около 800 мкг или менее, или около 700 мкг или менее, или около 500 мкг или менее, или около 250 мкг или менее, или около 100 мкг или менее пептида или его соли вводится на одну внутриглазную инъекцию. В таких вариантах реализации на одну внутриглазную инъекцию приходится по меньшей мере около 25 мкг или по меньшей мере около 50 мкг. В некоторых вариантах реализации единичная доза составляет более 1 мг, например, от 1 мг до около 2 мг. Небольшое количество активного вещества обеспечивает удивительно длительную продолжительность действия, что существенно снижает частоту необходимых инъекций. Например, пептид или его соль можно вводить путем внутриглазной инъекции не чаще, чем около одного раза в три месяца, или не чаще, чем около одного раза в четыре месяца, или не чаще, чем около одного раза в шесть месяцев, или не чаще, чем около одного раза в восемь месяцев, или не чаще, чем около одного раза в год, или не чаще, чем около одного раза в 1,5 года, или не чаще, чем около одного раза в два года, или не чаще, чем около одного раза в три года.

Кроме того, в соответствии с изобретением, пептид доставляется без использования передовых технологий получения лекарственных форм (например, инкапсулирование частиц), таких как инкапсулирование наночастиц или микрочастиц, или инкапсулирование в липосомы. То есть, пептид поставляется без какой-либо технологии инкапсулирования (например, пептид поставляется в виде "голого пептида" в водном растворе). Физические свойства пептида, который, согласно наблюдений, образует прозрачный гель в стекловидном теле, достаточны для мощного и длительного действия.

Если не оговорено особо или не очевидно из контекста, при использовании в

настоящем документе термин "около" включает значения в пределах плюс-минус 10% от указанного значения.

В различных вариантах реализации изобретения от 10 мкг до 50 мкг биомиметического пептида, полученного из коллагена IV, или его соль вводят на одну внутриглазную инъекцию с частотой около одного раза в месяц или около одного раза в два месяца. Например, около 25 мкг пептида или его соли могут вводиться путем внутриглазной инъекции около одного раза в месяц. Альтернативно, от около 50 мкг до около 150 мкг на внутриглазную инъекцию вводят с частотой не чаще, чем около одного раза в три месяца, или не чаще, чем около одного раза каждый четвертый месяц, или не чаще, чем около одного раза в шесть месяцев. Например, пептид или его соль можно вводить в количестве около 50 мкг и с частотой около одного раза в три или четыре месяца. В некоторых вариантах реализации пептид или его соль вводится в количестве от 100 мкг до 150 мкг на инъекцию, с частотой около одного раза в пять-семь месяцев, и, как вариант, около одного раза в шесть месяцев. В некоторых вариантах реализации доза от 100 до 150 мкг вводится около одного раза в восемь месяцев или около одного раза в девять месяцев.

В других вариантах реализации количество активного вещества, доставляемого на одну инъекцию, увеличивается, обеспечивая неожиданную продолжительность действия. Например, биомиметический пептид, полученный из коллагена IV, или его соль могут вводиться в количестве от 150 мкг до 250 мкг на одну внутриглазную инъекцию и с частотой не более одного раза в шесть месяцев. Например, в этих вариантах реализации пептид или его соль можно вводить не чаще, чем около одного раза в восемь месяцев. В некоторых вариантах реализации пептид или его соль вводится не чаще, чем около одного раза в десять месяцев или около одного раза в двенадцать месяцев. В некоторых вариантах реализации пептид или его соль вводится в количестве около 200 мкг и с частотой около одного раза в шесть - восемь месяцев. В некоторых вариантах реализации пептид или его соль вводится в количестве около 250 мкг и с частотой около одного раза в шесть - двенадцать месяцев.

В еще других вариантах реализации пептид или его соль вводится в количестве от около 250 мкг до около 1 мг на одну внутриглазную инъекцию и с частотой не более около одного раза в шесть месяцев. В этих вариантах реализации пептид или его соль вводится в количестве от около 300 до около 700 мкг на инъекцию, или от около 400 до около 700 мкг на инъекцию, или от около 500 до около 700 мкг на инъекцию, или от около 600 мкг до около 700 мкг на инъекцию. В некоторых вариантах реализации пептид или его соль вводится с частотой около одного раза в шесть - двенадцать месяцев. Например, пептид или его соль вводится около одного раза в семь месяцев, около одного раза в восемь месяцев, около одного раза в девять месяцев, около одного раза в десять месяцев, около одного раза в одиннадцать месяцев, или около одного раза в двенадцать месяцев, или около одного раза в 18 месяцев.

В еще других вариантах реализации пептид или его соль вводится в количестве от около 700 мкг до около 1 мг на одну внутриглазную инъекцию и с частотой не более

одного раза в двенадцать месяцев или не более чем одного раза в 15 месяцев. В некоторых вариантах реализации пептид или его соль вводится в количестве от около 800 мкг до около 1 мг на инъекцию, или в количестве от около 900 мкг до около 1 мг на инъекцию, или вводится с частотой один раз в двенадцать - восемнадцать месяцев. В некоторых вариантах реализации пептид или его соль вводится около одного раза в два года или около одного раза в три года.

В некоторых вариантах реализации пептид, дозируемый, как описано выше, представляет собой пептид, состоящий из SEQ ID NO:1 (AXT107).

В различных вариантах реализации пациент получает множество доз, а в некоторых вариантах реализации терапия может быть непрерывной при рекомендуемой частоте инъекций для контроля или управления заболеванием. В некоторых вариантах реализации терапия не обязательно должна быть непрерывной, если симптомы или заболевание были существенно облегчены. В различных вариантах реализации пациент получает по меньшей мере две инъекции, или по меньшей мере четыре инъекции, или по меньшей мере шесть инъекций, или по меньшей мере восемь инъекций, или по меньшей мере десять инъекций. В некоторых вариантах реализации инъекции проводятся по схеме от четырех до десяти инъекций.

Пептиды, полученные из коллагена IV, способствуют агонистической активности ангиопоэтина 2 (Ang2) в отношении Tie2, тем самым стабилизируя сосудистую систему. Пептиды нацелены на интегрин $\alpha 5 \beta 1$ и $\alpha V \beta 3$ и разрушают их, а также подавляют сигнализацию через множество рецепторов, включая рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Соответственно, раскрытые здесь пептиды представляют собой мощную альтернативу терапии блокадой или ингибированием VEGF или мощной комбинированной терапии.

В различных вариантах реализации пептид может быть доставлен при состояниях (включая макулярный отек, влажную ВМД), являющихся рефрактерными или которые только частично реагируют на блокаду или ингибиторную терапию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Фармацевтические агенты, блокирующие VEGF, включают афлиберцепт, бевацизумаб, ранибизумаб, рамуцирумаб и подобные агенты, которые вводятся для замедления или блокирования ангиогенеза. Другие агенты, направленные на биологическую активность, опосредованную VEGF, включают ингибиторы киназы, такие как пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, понатиниб, ленватиниб, вандетаниб, регорафениб и кабозантиниб.

Афлиберцепт - биофармацевтический препарат для лечения влажной макулярной дегенерации (EYLEA). Афлиберцепт является ингибитором VEGF и представляет собой рекомбинантный слитый белок, состоящий из частей внеклеточных доменов рецепторов VEGF человека 1 и 2, связывающих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), которые слиты с Fc частью иммуноглобулина IgG1 человека. Афлиберцепт связывается с

VEGF и действует как "ловушка VEGF", подавляя активность подтипов сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-A и VEGF-B, а также плацентарный фактор роста (PGF).

Бевацизумаб (АВАСТИН) - это ингибитор ангиогенеза, препарат, который замедляет рост новых кровеносных сосудов. Бевацизумаб - это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует ангиогенез путем ингибирования VEGF-A. Бевацизумаб назначается для лечения некоторых метастатических раковых заболеваний, включая рак толстой кишки, раки легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), рак почек, рак яичников, рак молочной железы и глиобластому. Бевацизумаб также может использоваться для лечения глазных заболеваний, включая ВМД и диабетическую ретинопатию.

Ранибизумаб (LUCENTIS) представляет собой моноклональный фрагмент антитела (Fab) и назначается для лечения влажной ВМД. Препарат вводится интравитреально (в стекловидное тело глаза) около одного раза в месяц. Ранибизумаб - это моноклональное антитело, которое подавляет ангиогенез путем ингибирования VEGF A, аналогично бевацизумабу.

Биомиметический пептид может быть назначен после неудачной терапии блокады VEGF, то есть в тех случаях, когда не наблюдалось снижения ангиогенеза, лимфангиогенеза и/или отека. В некоторых вариантах реализации пептид назначается в качестве альтернативы терапии, направленной на блокаду VEGF. В других вариантах реализации пептид назначается в комбинации с терапией блокады VEGF, либо одновременно с, до или после режима блокады VEGF. Активируя сигнализацию Tie2, биомиметические пептиды или пептидные агенты обеспечивают терапевтические преимущества, которые могут не наблюдаться при терапии, блокирующей VEGF, или одной только терапии, блокирующей VEGF.

Поэтому в некоторых вариантах реализации пептид или его соль назначают после неудачной терапии блокадой или ингибированием VEGF. В некоторых вариантах реализации пациент имеет состояние, которое является рефрактерным или только частично реагирует на терапию блокадой или ингибитором VEGF.

В других аспектах изобретение предоставляет фармацевтические композиции, подходящие для интравитреального введения. Фармацевтические композиции включают от около 1 мкг до около 1 мг или от около 25 мкг до около 800 мкг биомиметического пептида, полученного из коллагена IV, или его соли (как раскрыто в настоящем документе) в виде единичной дозы в предварительно заполненном шприце. Например, единичная доза может составлять около 700 мкг или менее пептида или его соли, или около 500 мкг или менее пептида или его соли, или около 250 мкг или менее пептида или его соли, или около 100 мкг или менее пептида или его соли. Примерные единичные дозы включают около 100 мкг, около 250 мкг, около 500 мкг и около 750 мкг.

В некоторых вариантах реализации композиция имеет единичную дозу от около 10 мкг до около 50 мкг пептида или его соли. В некоторых вариантах реализации композиция

имеет единичную дозу от около 50 мкг до около 150 мкг (например, около 100 мкг) пептида или его соли. В некоторых вариантах реализации композиция имеет единичную дозу от около 150 мкг до около 250 мкг пептида или его соли. В некоторых вариантах реализации композиция имеет единичную дозу от около 250 мкг до около 700 мкг, или от около 300 мкг до около 700 мкг, или от около 400 мкг до около 700 мкг, или от около 500 мкг до около 700 мкг, или от около 600 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

В еще других вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит единичную дозу от около 700 мкг до около 1 мг или от около 800 мкг до около 1 мг пептида или его соли. В некоторых вариантах реализации единичная доза составляет около 1 мг. В некоторых вариантах реализации единичная доза составляет более 1 мг, например, от около 1 мг до около 2 мг.

Объем единичной дозы (в соответствии с композициями и способами, описанными в настоящем документе) может находиться в диапазоне от около 1 мкл до около 1 мл, или от около 10 мкл до около 0,5 мл, или от около 10 мкл до около 250 мкл, или от около 10 мкл до около 50 мкл. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит единицу объема от около 25 мкл до около 0,5 мл, или единицу объема от около 25 мкл до около 200 мкл, или единицу объема от около 25 мкл до около 100 мкл. В некоторых вариантах реализации единичный объем составляет менее чем около 100 мкл, или менее чем около 50 мкл, или менее чем около 25 мкл. В различных вариантах реализации объем составляет около 50 мкл.

Биомиметические пептиды или пептидные агенты могут быть химически синтезированы и очищены с помощью хорошо известных способов, таких как твердофазный синтез. См. Патент США 9051349, который настоящим включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах реализации пептиды могут быть представлены в виде фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли пептидов, как правило, хорошо известны специалистам в данной области.

Биомиметический пептид или пептидный агент может быть получен в лекарственной форме для внутриглазного введения (т.е. интравитреальной инъекции) с использованием различных фармацевтически приемлемых носителей, включая, но не ограничиваясь ими, воду, физиологический раствор, раствор декстрозы и т.д. Биомиметические пептиды могут быть получены в лекарственной форме и разведены в водных растворах, например, в физиологически совместимых буферах.

В некоторых аспектах изобретение предоставляет способ предотвращения или лечения глазного заболевания или состояния, включающего связанную с Tie-2 сосудистую проницаемость у пациента. Способ включает в себя введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, пациенту в соответствии с графиком дозирования (т.е. частотой), описанным в настоящем документе. В соответствии с вариантами реализации изобретения, с небольшим количеством активного агента и нечастым введением единичных доз можно добиться мощного и длительно действующего

восстановления активации Tie2. В различных вариантах реализации способ обеспечивает терапевтический эффект при состояниях, связанных с отеком или сосудистой проницаемостью, включая макулярный отек, диабетический макулярный отек (ДМО) и другие состояния, включая состояния, характеризующиеся острым или хроническим воспалением глаза. Связанные с Tie2 заболевания включают диабетический макулярный отек, окклюзию вен сетчатки, влажную ВМД, фоновую диабетическую ретинопатию.

Как используется в настоящем документе, термин "около" включает $\pm 10\%$ от соответствующего числового значения.

Как используется в данном описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа "a", "an" и "the" включают множественное число, если контекст явно не диктует иное.

Если не оговорено особо или не очевидно из контекста, при использовании в настоящем документе термин "или" понимается как всеохватывающий и охватывает как "или", так и "и".

Далее изобретение будет описано в соответствии со следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры демонстрируют, что АХТ107 и производные от него пептиды являются мощными, безопасными и обладают удивительно длительным действием при нечастых интравитреальных инъекциях небольшого объема. Данное изобретение тем самым предоставляет удобные для пациента способы лечения заболеваний глаз, включая заболевания сетчатки, такие как влажная ВМД и диабетический макулярный отек.

В этих экспериментах кроликам Dutch Belted вводили анестезию путем внутримышечной инъекцией кетамина (25 мг/кг) и ксилазина (2,5 мг/кг), а зрачки расширяли 2,5% фенилэфрином. Конъюнктиву очищали 5% повидон-йодом, и в один глаз выполняли интравитреальную инъекцию 100 мкг или 500 мкг АХТ107. Через 23 дня после введения АХТ107 в стекловидное тело вводили 10 мкг VEGF, а через 7 дней, через 30 дней после первоначального введения АХТ107, проводили флюорофотометрию стекловидного тела (ФСТ) с помощью глазного флюорофотометра Fluorotron Master™, оснащенного адаптером для животных (OcuMetrics, Mountain View, CA). Для ФСТ 15 мг флуоресцеина натрия (АК-Fluor 10%, Akorn, Lake Forest, IL) вводили в ушную вену, и через час измеряли флуоресценцию вдоль зрительной оси от сетчатки до роговицы. Площадь под кривой концентрации флуоресцеина между 5 и 7 мм перед сетчаткой рассчитывалась для определения степени просачивания. Данный протокол введения VEGF и измерения VFP проводился на 23-й и 30-й день каждого последующего месяца в течение 12 месяцев. Просачивания в глазах, которым каждый месяц вводили АХТ107, были нормализованы по сравнению с животными, которым вводили только VEGF в той же временной точке. См. ФИГУРЫ 1А и 1В.

Результаты этих экспериментов показали, что АХТ107 мощно ингибирует просачивание сосудов, индуцированное VEGF, в глазу кролика, который из-за своих

размеров является лучшим суррогатом человеческого глаза, чем глаз мыши. Кроме того, АХТ107 мощно ингибирует индуцированное VEGF просачивание сосудов в течение по меньшей мере 12 месяцев в глазу кролика.

На ФИГУРЕ 2 АХТ107 вводили в стекловидное тело кроликов Dutch-Belted. Затем кроликов умерщвляли в различные моменты времени, и были выделены различные глазные ткани. Уровни препарата в сетчатке измерялся методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ/МС/МС). Уровни содержания препарата были представлены на графике в виде нг/г. K_d для связывания АХТ107 с его интегриновыми мишенями составляет 1-2 нМ. АХТ107 присутствует в концентрации 100 нг/г или выше, что приводит к концентрации, значительно превышающей K_d в сетчатке на 225, 271 и 315 день.

На ФИГУРЕ 3 АХТ107 вводили в стекловидное тело кроликов Dutch-Belted. Через день на месте инъекции был виден гель. Гель на ФИГУРЕ 3 отмечен стрелками. Сетчатка со зрительным нервом видна в задней части глаза. Гель является компактным и не перекрывает зрительную ось.

На ФИГУРЕ 4 АХТ107 образовал гель в стекловидном теле в месте инъекции. Гель оставался на месте и устойчиво высвобождал пептид. На ФИГУРЕ 4 показано, что со временем геля на месте становится меньше. Во всех временных точках задняя часть глаза остается прозрачной, что указывает на то, что пептид не блокирует зрительную ось и, следовательно, не мешает зрению. Данные этого эксперимента показывают, что пептид остается на месте, не разрушается и не мигрирует в течение 15 месяцев в глазу кролика. На ФИГУРЕ 4 показаны изображения геля в течение 301 дня для доз АХТ107 100 мкг, 250 мкг, 500 мкг и 1000 мкг. ФИГУРА 5 представляет собой график, показывающий высвобождение АХТ107 из гелей с течением времени. Пунктирные линии показывают оценку уровней АХТ107 через 361 день.

В пробирке на ФИГУРЕ 6, АХТ107 был помещен в стекловидное тело 5-летнего человека и 89-летнего человека. Эти фотографии показывают, что пептид образует в стекловидном теле человека гель, подобный тому, который наблюдался в стекловидном теле кролика.

На ФИГУРЕ 7 АХТ107 вводили в стекловидное тело кроликов Dutch-Belted в ФК токсикологическом исследовании. Когда животных вскрывали и осматривали глаза, гели, образованные пептидом, были видны в стекловидном теле при всех дозах. Размер гелей коррелировал с дозой, как видно на нижней части ФИГУРЫ 7 с помощью линеек (отмечены стрелками).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предотвращения или лечения состояния, связанного с проницаемостью глазных сосудов или воспалением у пациента, включающий: введение единичной дозы биомиметического пептида, полученного из коллагена IV, или его соли, указанному пациенту путем внутриглазной инъекции с частотой не более около одного раза в месяц.

2. Способ по п. 1, в котором единичная доза включает от около 10 мкг до около 1 мг пептида.

3. Способ по п. 2, в котором единичная доза составлена в виде голого пептида в водном растворе без инкапсуляции частиц.

4. Способ по п. 1, в котором у пациента имеется состояние, выбранное из диабетического макулярного отека, окклюзии вен сетчатки, влажной возрастной макулярной дегенерации (влажной ВМД) или фоновой диабетической ретинопатии.

5. Способ по п. 1, в котором у пациента имеется острое или хроническое воспаление глаза.

6. Способ по п. 5, в котором у пациента имеется увеит.

7. Способ по п. 5, в котором воспаление связано с аутоиммунным состоянием.

8. Способ по п. 7, в котором единичная доза включает около 700 мкг или менее, или около 500 мкг или менее пептида или его соли.

9. Способ по п. 8, в котором единичная доза включает около 250 мкг или менее пептида или его соли.

10. Способ по п. 9, в котором единичная доза включает около 100 мкг или менее.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором единичная доза вводится путем внутриглазной инъекции не чаще, чем один раз в три месяца.

12. Способ по п. 11, в котором единичная доза вводится путем внутриглазной инъекции не чаще, чем один раз в четыре месяца.

13. Способ по п. 11, в котором единичная доза вводится путем внутриглазной инъекции не чаще, чем один раз в шесть месяцев.

14. Способ по п. 11, в котором единичная доза вводится путем внутриглазной инъекции не чаще, чем один раз в восемь месяцев.

15. Способ по п. 11, в котором единичная доза вводится путем внутриглазной инъекции не чаще, чем один раз в год.

16. Способ по п. 11, в котором единичная доза вводится путем внутриглазной инъекции не чаще, чем один раз в 18 месяцев.

17. Способ по п. 11, в котором единичная доза вводится путем внутриглазной инъекции не чаще, чем один раз в 2 года.

18. Способ по любому из пп. 1-7, в котором единичная доза включает от около 10 мкг до около 50 мкг пептида или его соли, и вводится с частотой не чаще, чем около одного раза в месяц.

19. Способ по п. 18, в котором единичная доза включает около 25 мкг пептида или его соли, и единичная доза вводится путем внутриглазной инъекции около одного раза в

месяц.

20. Способ по любому из пп. 1-7, в котором единичная доза включает от около 50 мкг до около 150 мкг пептида или его соли, и единичная доза вводится путем внутриглазной инъекции с частотой не чаще, чем около одного раза в три месяца.

21. Способ по п. 20, в котором единичная доза вводится не чаще одного раза в четыре месяца.

22. Способ по п. 20, в котором единичная доза вводится не чаще одного раза в шесть месяцев.

23. Способ по п. 20, в котором единичная доза включает около 50 мкг пептида или его соли, и единичная доза вводится с частотой один раз в три или четыре месяца.

24. Способ по п. 20, в котором единичная доза включает от около 100 мкг до около 150 мкг пептида или его соли, и единичная доза вводится с частотой один раз в пять-семь месяцев и, необязательно, один раз в шесть месяцев.

25. Способ по любому из пп. 1-7, в котором единичная доза включает от около 150 мкг до около 250 мкг пептида или его соли, и вводится с частотой не чаще одного раза в шесть месяцев.

26. Способ по п. 25, в котором единичная доза вводится не чаще одного раза в восемь месяцев.

27. Способ по п. 25, в котором единичная доза вводится не чаще одного раза в двенадцать месяцев.

28. Способ по п. 25, в котором единичная доза включает от около 200 мкг до около 250 мкг пептида или его соли, и вводится с частотой один раз в шесть-двенадцать месяцев.

29. Способ по любому из пп. 1-7, в котором единичная доза включает от около 250 мкг до около 700 мкг пептида или его соли, и вводится с частотой не чаще одного раза в шесть месяцев.

30. Способ по п. 29, в котором единичная доза включает от около 300 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

31. Способ по п. 29, в котором единичная доза включает от около 400 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

32. Способ по п. 29, в котором единичная доза включает от около 500 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

33. Способ по п. 29, в котором единичная доза включает от около 600 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

34. Способ по любому из пп. 29-33, в котором единичная доза вводится с частотой один раз в шесть-восемнадцать месяцев.

35. Способ по п. 34, в котором пептид или его соль вводят около одного раза в семь месяцев, около одного раза в восемь месяцев, около одного раза в девять месяцев, около одного раза в десять месяцев, около одного раза в одиннадцать месяцев или около одного раза в двенадцать месяцев, или около одного раза в восемнадцать месяцев.

36. Способ по любому из пп. 1-7, в котором единичная доза включает от около 700

мкг до около 1 мг пептида или его соли, и единичная доза вводится с частотой не чаще одного раза в двенадцать месяцев.

37. Способ по п. 36, в котором единичная доза включает от около 800 мкг до около 1 мг пептида или его соли.

38. Способ по п. 36, в котором единичная доза включает от около 900 мкг до около 1 мг пептида или его соли.

39. Способ по любому из пп. 36-38, в котором единичная доза вводится с частотой один раз в двенадцать месяцев-два года.

40. Способ по п. 39, в котором единичная доза вводится от около одного раза в восемнадцать месяцев до около одного раза в два года.

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором пептид или его соль вводится после безуспешной терапии блокадой или ингибированием VEGF.

42. Способ по любому из пп. 1-40, в котором состояние пациента является рефрактерным или только частично отвечает на терапию блокадой или ингибированием VEGF.

43. Способ по любому из пп. 1-40, в котором пептид или его соль вводится в качестве альтернативы терапии блокадой или ингибированием VEGF.

44. Способ по любому из пп. 1-40, в котором пептид или его соль вводится в комбинации с терапией блокадой или ингибированием VEGF.

45. Способ по любому из пп. 1-44, в котором пептид включает любую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 1-36.

46. Способ по любому из пп. 1-44, в котором пептид получен из фибриллы $\alpha 5$ коллагена IV или его биомиметика.

47. Способ по пп. 45 или 46, в котором пептид представляет собой:
LRRFSTMPFMF(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:5),

LRRFSTMPAMF(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:6),

LRRFSTMPFAF(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:7),

LRRFSTMPFMA(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:8),

LRRFSTMPF(Nle)F(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:9),

LRRFSTMPFM(4-ClPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO: 10),

LRRFSTMPFMFSNINNVSNF (SEQ ID NO: 11),

LRRFSTMPFMFANINNVANF (SEQ ID NO: 12),

LRRFSTMPFMFININNVINF (SEQ ID NO: 13),

LRRFSTMPFMFTNINNVTNF (SEQ ID NO: 14),

LRRFSTMPFMF(AllyGly)NINNV(AllyGly)NF (SEQ ID NO: 15),

LRRFSTMPFMFVNINNVVNF (SEQ ID NO: 16),

LRRFSTMPFdAFININNVINF (SEQ ID NO: 17),

LRRFSTMPFAFININNVINF (SEQ ID NO: 18),

LRRFSTAPFAFININNVINF (SEQ ID NO: 19),

LRRFSTAPFdAFIDINDVINF (SEQ ID NO:20),

LRRFSTAPFAFIDINDVINW (SEQ ID NO:21),
 dLRRdLRRFSTAPFAFIDINDVIN (SEQ ID NO:22),
 LRRFSTAPFAFIDINDVINdF (SEQ ID NO:23) или
 dLRRFSTAPFAFIDINDVINdF (SEQ ID NO:24).

48. Способ по пп. 45 или 46, в котором пептид представляет собой:

F(Abu)NINNV(Abu)N (SEQ ID NO:25),
 FTNINNVTN (SEQ ID NO:26),
 FININNVINF (SEQ ID NO:27),
 FSNINNVSNF (SEQ ID NO:28),
 FANINNVANF (SEQ ID NO:29),
 F(AllyGly)NINNV(AllyGly)NF (SEQ ID NO:30),
 FVNINNVVNF (SEQ ID NO:31),
 FIDINDVIN (SEQ ID NO:32),
 FIDINDVINW (SEQ ID NO:33),
 FTDINDVTN (SEQ ID NO:34),
 A(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:35) или
 (4-ClPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:36).

49. Способ по п. 46, в котором пептид имеет аминокислотную последовательность LRRFSTAPFAFIDINDVIN (SEQ ID NO:1).

50. Способ по любому из пп. 1-49, в котором единичная доза имеет объем в диапазоне от около 1 мкл до около 1 мл, или объем в диапазоне от около 10 мкл до около 0,5 мл, или объем в диапазоне от около 10 мкл до около 250 мкл, или объем в диапазоне от около 10 мкл до около 50 мкл.

51. Способ по п. 50, в котором единичная доза имеет объем в диапазоне от около 25 мкл до около 0,5 мл, или объем в диапазоне от около 25 мкл до около 200 мкл, или объем в диапазоне от около 25 мкл до около 100 мкл.

52. Способ по п. 50, в котором единичный объем составляет менее чем около 100 мкл, или менее чем около 50 мкл, или менее чем около 25 мкл.

53. Фармацевтическая композиция, пригодная для интравитреального введения, включающая от около 1 мкг до около 1 мг биомиметического пептида, полученного из коллагена IV, или его соли в виде единичной дозы в предварительно заполненном шприце, причем пептид составлен в водном растворе без инкапсуляции частиц.

54. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает около 1 мг пептида или его соли.

55. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает около 700 мкг пептида или его соли.

56. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает около 500 мкг или менее пептида или его соли.

57. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает около 250 мкг или менее пептида или его соли.

58. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает около 100 мкг или менее пептида или его соли.

59. Фармацевтическая композиция по пункту 53, в которой единичная доза включает от около 10 мкг до около 50 мкг пептида или его соли.

60. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает от около 50 мкг до около 150 мкг пептида или его соли.

61. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает от около 150 мкг до около 250 мкг пептида или его соли.

62. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает от около 250 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

63. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает от около 300 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

64. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает от около 400 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

65. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает от около 500 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

66. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает от около 600 мкг до около 700 мкг пептида или его соли.

67. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает от около 700 мкг до около 1 мг пептида или его соли.

68. Фармацевтическая композиция по п. 53, в которой единичная доза включает от около 800 мкг до около 1 мг пептида или его соли.

69. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 53-68, в которой единичная доза имеет объем в диапазоне от около 1 мкл до около 1 мл, или объем в диапазоне от около 10 мкл до около 0,5 мл, или объем в диапазоне от около 10 мкл до около 250 мкл, или объем в диапазоне от около 10 мкл до около 50 мкл.

70. Фармацевтическая композиция по п. 69, в которой единичная доза имеет объем в диапазоне от около 25 мкл до около 0,5 мл, или объем в диапазоне от около 25 мкл до около 200 мкл, или объем в диапазоне от около 25 мкл до около 100 мкл.

71. Фармацевтическая композиция по п. 70, в которой единичная доза имеет объем менее чем около 100 мкл, или менее чем около 50 мкл, или менее чем около 25 мкл.

72. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 53-71, в которой пептид включает любую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 1-36 или ее производную.

73. Фармацевтическая композиция по п. 72, в которой пептид имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

74. Фармацевтическая композиция по п. 72, в которой пептид имеет аминокислотную последовательность, выбранную из:

LRRFSTMPFMF(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:5),

LRRFSTMPAMF(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:6),

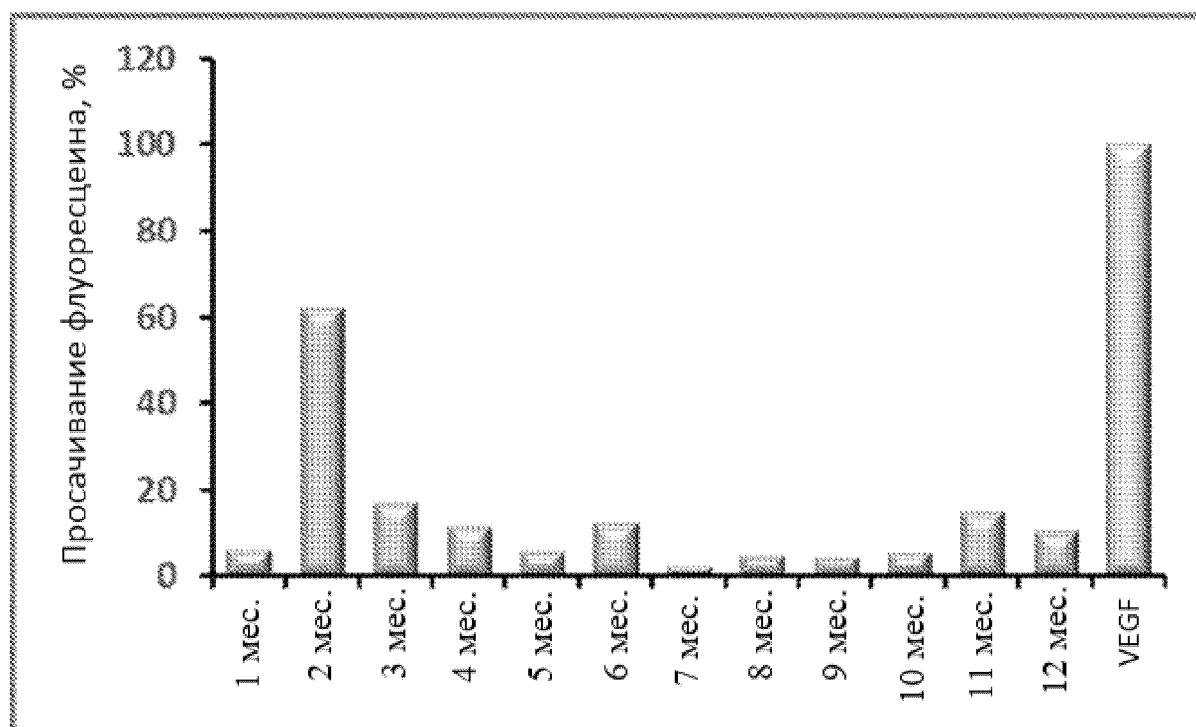
LRRFSTMPFAF(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:7),
 LRRFSTMPFMA(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:8),
 LRRFSTMPF(Nle)F(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:9),
 LRRFSTMPFM(4-ClPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO: 10),
 LRRFSTMPFMFSNINNVSNF (SEQ ID NO: 11),
 LRRFSTMPFMFANINNVANF (SEQ ID NO: 12),
 LRRFSTMPFMFININNVINF (SEQ ID NO: 13),
 LRRFSTMPFMFTNINNVTNF (SEQ ID NO: 14),
 LRRFSTMPFMF(AllyGly)NINNV(AllyGly)NF (SEQ ID NO: 15),
 LRRFSTMPFMFVNINNVVNF (SEQ ID NO: 16),
 LRRFSTMPFdAFININNVINF (SEQ ID NO: 17),
 LRRFSTMPFAFININNVINF (SEQ ID NO: 18),
 LRRFSTAPFAFININNVINF (SEQ ID NO: 19),
 LRRFSTAPFdAFIDINDVINF (SEQ ID NO:20),
 LRRFSTAPFAFIDINDVINW (SEQ ID NO:21),
 dLRRdLRRFSTAPFAFIDINDVINF (SEQ ID NO:22),
 LRRFSTAPFAFIDINDVINdF (SEQ ID NO:23) или
 dLRRFSTAPFAFIDINDVINdF (SEQ ID NO:24).

75. Фармацевтическая композиция по п. 72, в которой аминокислотная последовательность пептида выбрана из:

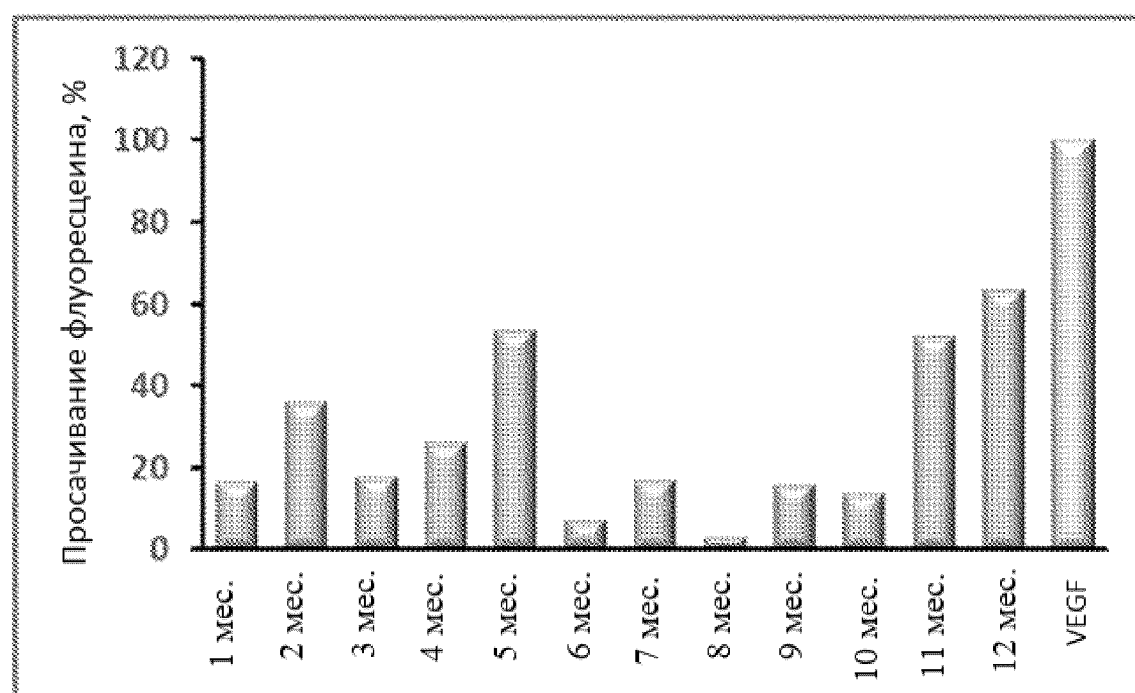
F(Abu)NINNV(Abu)N (SEQ ID NO:25),
 FTNINNVTN (SEQ ID NO:26),
 FININNVINF (SEQ ID NO:27),
 FSNINNVSNF (SEQ ID NO:28),
 FANINNVANF (SEQ ID NO:29),
 F(AllyGly)NINNV(AllyGly)NF (SEQ ID NO:30),
 FVNINNVVNF (SEQ ID NO:31),
 FIDINDVINF (SEQ ID NO:32),
 FIDINDVINW (SEQ ID NO:33),
 FTDINDVTN (SEQ ID NO:34),
 A(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:35) или
 (4-ClPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF (SEQ ID NO:36).

По доверенности

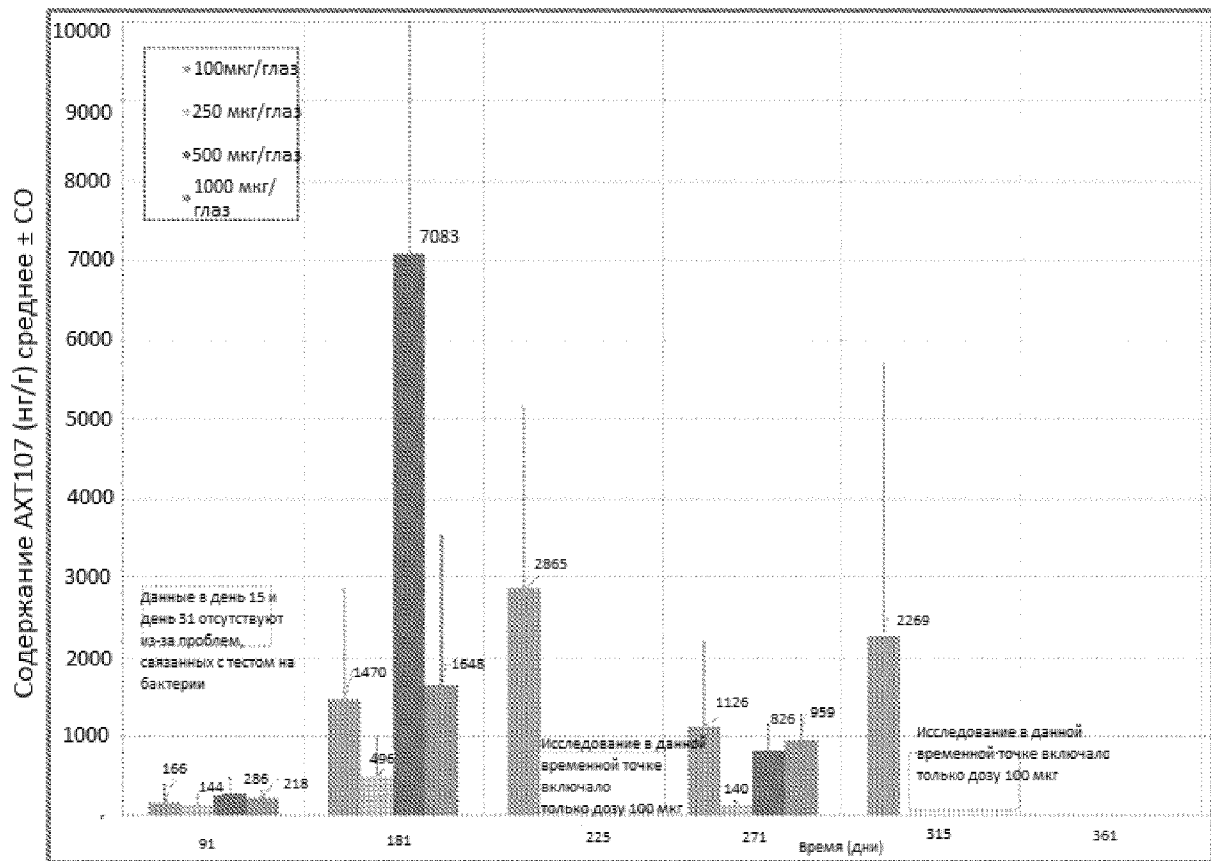
ФИГУРА 1А



ФИГУРА 1В



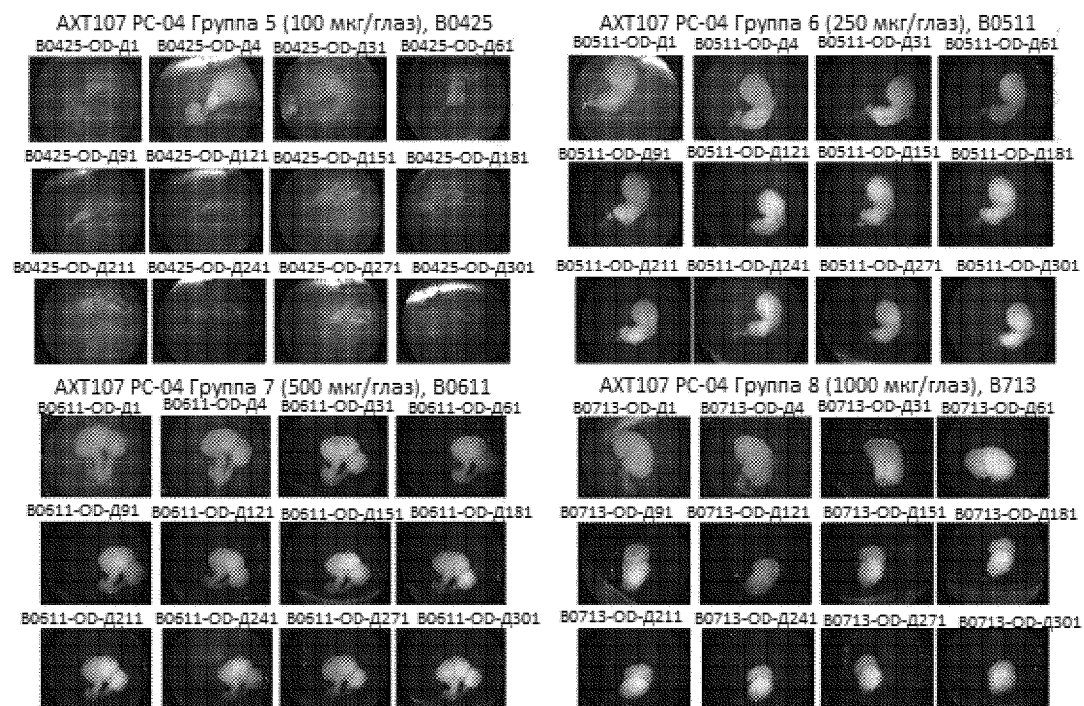
ФИГУРА 2



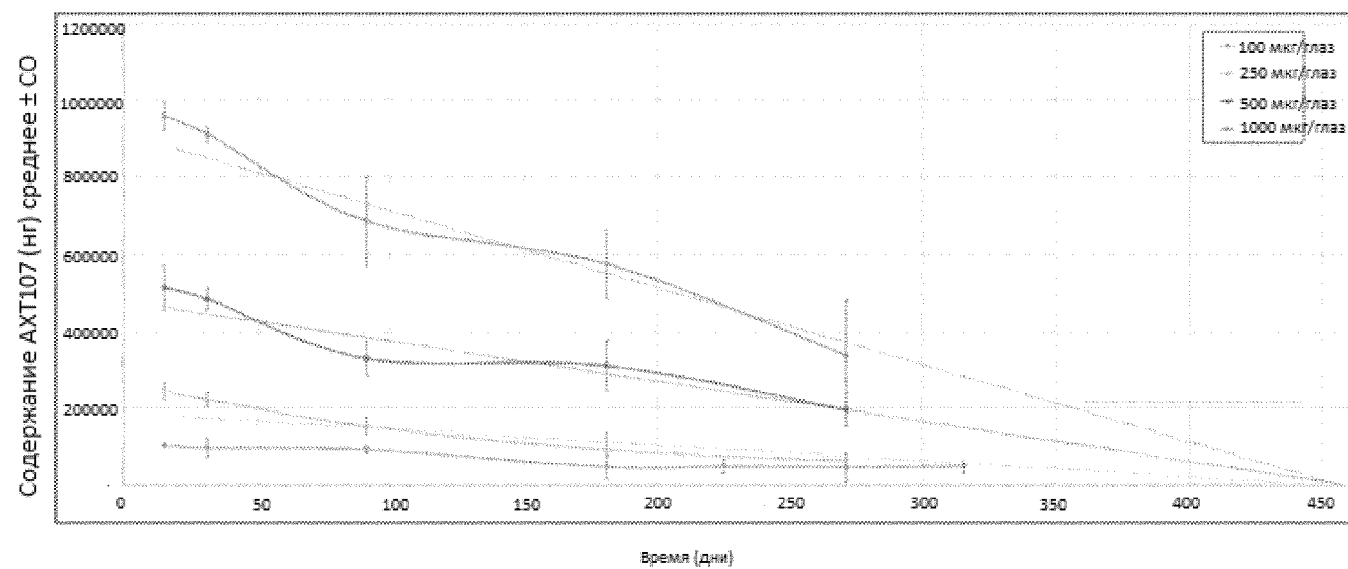
ФИГУРА 3



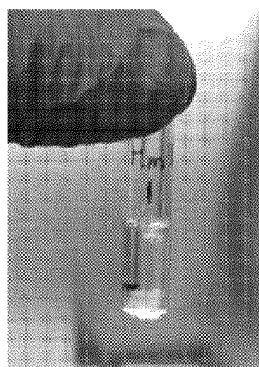
ФИГУРА 4



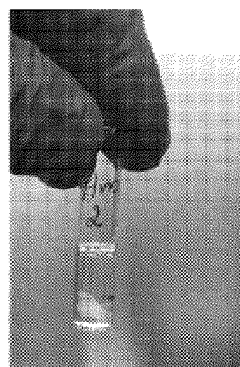
ФИГУРА 5



ФИГУРА 6



Человек,
55 лет



Человек,
89 лет

ФИГУРА 7

