

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291723** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.07

(22) Дата подачи заявки
2020.12.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/166* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
C07K 5/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01)

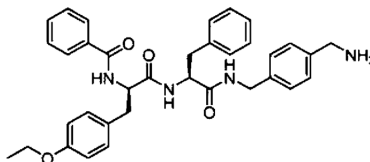
(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА И СНИЖЕННОЙ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

(31) 62/945,560; 1918994.3
(32) 2019.12.09; 2019.12.20
(33) US; GB
(86) PCT/GB2020/053153
(87) WO 2021/116679 2021.06.17
(71) Заявитель:
**КАЛВИСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:
**Финер Эдвард Пол, Смит Майкл
Дэвид (US), Йеа Кристофер Мартин
(GB)**

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

(57) Изобретение относится к лечению диабетического макулярного отека (DME) и снижения остроты зрения, включающему интравитреальное введение соединения формулы (A) (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата)



Формула (A)

202291723

A1

A1

202291723

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА И
СНИЖЕННОЙ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к способам лечения диабетического макулярного отека (DME) и сниженной остроты зрения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Острота зрения, в самом широком смысле, подразумевает четкость зрения. Острота зрения зависит от оптических и невральных факторов, то есть, резкости ретинального фокуса на сетчатке внутри глаза, здоровья и функционирования сетчатки, и чувствительности интерпретативной способности мозга. Ухудшение остроты зрения вызывают многочисленные медицинские состояния. Примеры этих состояний включают диабетический макулярный отек (DME), диабетическую ретинопатию, проницаемость сосудистой системы сетчатки, связанную с диабетической ретинопатией, окклюзию сосудов сетчатки, диабет, дегенерацию желтого пятна и невропатию.

Диабетический макулярный отек (DME) представляет собой распространенное осложнение сахарного диабета. Он приводит к потере зрения, если не лечится, и становится во все большей степени прогрессирующим с развитием диабета. В 2015 году более 30 миллионов американцев были оценены как подверженные диабету, и почти 10 миллионов с диабетической ретинопатией; 1,5 миллиона были признаны имеющими угрожающую зрению диабетическую ретинопатию, и 908000 из них имели бы DME (Lee, Wong и др., 2015). DME является основной причиной умеренной потери зрения среди взрослых людей в трудоспособном возрасте во многих развитых странах (Diabetes, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, и др., 2009).

Клинические признаки диабетической ретинопатии начинают проявляться с ретинальных геморрагий и микроаневризм, обычно связанных с областями потери периваскулярных клеток, и утраты барьерной функции клеток эндотелия. Обусловленная этим утечка может приводить к макулярному отеку, состоящему в накоплении жидкости и липопротеинов в сетчатке. Острота зрения резко снижается, когда нарушается центральное пятно.

Диабетический макулярный отек в глазах пациентов связан с весьма повышенными уровнями плазменного калликреина, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), однако роли плазменного калликреина и VEGF, как это хорошо изучено, являются независимыми друг от друга (Kita и др., Diabetes, 2015).

Калликреин-кининовая система плазмы представляет собой систему белков крови, которая играет роль в воспалении, регулировании кровяного давления, коагуляции и возникновении болевых ощущений. Калликреин-кининовая система плазмы является аномально обильной у пациентов с развитым диабетическим макулярным отеком. Недавно было опубликовано, что плазменный калликреин содействует васкулярной дисфункции сетчатки и обуславливает утолщение сетчатки у крыс с диабетом (A. Clermont и др., «Plasma

kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats», *Diabetes*, 2011, том 60, стр. 1590-1598). Кроме того, введение ингибитора плазменного калликреина ASP-440 оказывает благоприятное действие как на проницаемость сосудистой системы сетчатки, так и на патологии кровотока в сетчатке у крыс с диабетом. Поэтому ингибитор плазменного калликреина должен быть полезным в качестве средства лечения для сокращения проницаемости сосудистой системы сетчатки, связанной с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком. Другие осложнения диабета, такие как церебральная геморрагия, нефропатия, кардиомиопатия и невропатия, все из которых связаны с калликреином плазмы, также можно рассматривать как цели для ингибитора плазменного калликреина.

Синтетические и низкомолекулярные ингибиторы плазменного калликреина были ранее описаны, например, авторами Garrett и др. («Peptide aldehyde», *J. Peptide Res.*, том 52, стр. 62-71 (1998)), T. Griesbacher и др. («Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats», *British Journal of Pharmacology*, том 137, стр. 692-700 (2002)), Evans («Selective dipeptide inhibitors of kallikrein», WO03/076458), Szelke и др. («Kininogenase inhibitors», WO92/04371), D. M. Evans и др. (*Immunopharmacology*, том 32, стр. 115-116 (1996)), Szelke и др. («Kininogen inhibitors», WO95/07921), Antonsson и др. («New peptides derivatives», WO94/29335), J. Corte и др. («Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors», WO2005/123680), J. Stürzbecher и др. (*Brazilian J. Med. Biol. Res.*, том 27, стр. 1929-1934 (1994)), Kettner и др. (US 5,187,157), N. Teno и др. (*Chem. Pharm. Bull.*, том 41, стр. 1079-1090 (1993)), W. B. Young и др. («Small molecule inhibitors of plasma kallikrein», *Bioorg. Med. Chem. Letts.*, том 16, стр. 2034-2036 (2006)), Okada и др. («Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship», *Chem. Pharm. Bull.*, том 48, стр. 1964-1972 (2000)), Steinmetzer и др. («Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use», WO08/049595), Zhang и др. («Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors», *Medicinal Chemistry*, том 2, стр. 545-553 (2006)), Sinha и др. («Inhibitors of plasma kallikrein», WO08/016883), Shigenaga и др. («Plasma Kallikrein Inhibitors», WO2011/118672), и Kolte и др. («Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor», *British Journal of Pharmacology*, (2011), том 162 (№ 7), стр. 1639-1649). Кроме того, авторы Steinmetzer и др. («Serine protease inhibitors», WO2012/004678) описывают циклические аналоги пептидов, которые являются ингибиторами человеческого плазмина и калликреина плазмы.

До сих пор только два селективных ингибитора плазменного калликреина были одобрены для медицинского применения: Ecallantide и Lanadelumab. Ecallantide составлен как раствор для инъекции. Он представляет собой крупный белковый ингибитор плазменного калликреина, который обуславливает риск анафилактических реакций. Lanadelumab представляет собой моноклональное антитело человека, используемое для предотвращения ангионевротического отека у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком, и также составлен как раствор для инъекции. Ни Ecallantide,

ни Lanadelumab не были исследованы или одобрены для лечения диабетического макулярного отека. Другие ингибиторы плазменного калликреина, известные в технологии, как правило, являются низкомолекулярными, некоторые из которых включают высокополярные ионизируемые функциональные группы, такие как гуанидины или амидины. Недавно были описаны ингибиторы плазменного калликреина, которые не имеют функциональностей типа гуанидина или амидина. Например, авторы Brandl и др. («N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein», WO2012/017020), Evans и др. («Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein», WO2013/005045), Allan и др. («Benzylamine derivatives», WO2014/108679), и Davie и др. («Heterocyclic derivatives», WO2014/188211).

Известна интравитреальная инъекция ингибиторов плазменного калликреина (например, смотри работу авторов Evans и др., WO2013/005045), и позволяет вводить ингибитор плазменного калликреина непосредственно в ткани глаза. Однако низкомолекулярные препараты, дозированные как растворы и введенные способом интравитреальной инъекции, обычно вымываются из стекловидного тела в течение нескольких часов (например, смотри обзорную статью «Review: Practical Issues in Intravitreal Drug Delivery», Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, том 17, номер 4, 2001, стр. 393-401, David Maurice, и работу «Prediction of Vitreal Half-Life Based on Drug Physiochemical Properties: Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationships (QSPKR)», Pharmaceutical Research, том 26, номер 5, 2009, стр. 1236-1260, Chandrasekar Durairaj и др.).

Интравитреальная инъекция является инвазивной процедурой, и поэтому желательны уменьшенный допуск и более длительная продолжительность действия для увеличения периода, требуемого между инъекциями. Авторы Cook и др. («Pharmaceutical compositions», WO2014/108685) раскрывают композиции, содержащие суспендированные ингибиторы плазменного калликреина с относительно длительными временами растворения, тем самым обеспечивая относительно длительный период действия. Однако проблема с фармацевтическими композициями, содержащими суспендированные активные ингредиенты, состоит в том, что требуются дополнительные этапы изготовления, такие как сокращение размеров частиц активного ингредиента и регулирование распределения частиц активного ингредиента по величине. Также существует опасность неоднородности суспензии в композиции.

Ингибиторы плазменного калликреина с длительной продолжительностью действия раскрыты в патентном документе WO2019/030540. Эти ингибиторы не имеют недостатков, связанных с суспензией активного ингредиента. Фармацевтические композиции, включающие раскрытые ингибиторы плазменного калликреина, пригодны для инъекции в глаз, и проявляют длительное действие в глазных тканях, в особенности в сетчатке.

Способы лечения DME, направленные против фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF-терапии), создали значительный отличительный признак в лечении DME (Campochiaro, Aiello и др., 2016). Используемые в настоящее время препараты, например, афлиберцепт (Eylea®), бевацизумаб, ранибизумаб и пегаптаниб, в клинических испытаниях

показали себя более эффективными, чем лазерная терапия, через один год. Однако значительная часть пациентов (до 50%) с DME не достигла улучшения зрения при анти-VEGF-терапии (Nguyen, Brown и др., 2012).

Лечение DME может быть измерено по эффективности его влияния на остроту зрения. Острота зрения представляет собой симптом болезни, наблюдаемой у пациентов, тем самым любое изменение остроты зрения у пациента, или замедление развития ухудшения указанной остроты зрения, является улучшением в лечении заболевания.

Поэтому остается потребность в альтернативных способах лечения ухудшенной остроты зрения. Также остается потребность в альтернативных способах лечения диабетического макулярного отека. Также остается потребность в способах лечения диабетического макулярного отека и повышения остроты зрения, которые проявляют замедление развитие состояния, или предотвращают ухудшение состояния пациента.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель настоящего изобретения состоит в создании способа лечения сниженной остроты зрения, которое замедляет развитие состояния или предотвращает ухудшение состояния пациента.

Дополнительная цель настоящего изобретения заключается в создании способа лечения диабетического макулярного отека, которое замедляет развитие состояния или предотвращает ухудшение состояния пациента.

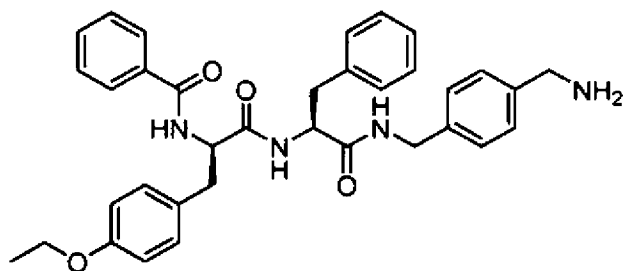
Неожиданно было обнаружено, что интравитреальное введение фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, предпочтительно водный раствор, который включает соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), является эффективным и хорошо переносимым пациентами с DME или сниженной остротой зрения. В этом отношении настоящее изобретение представляет альтернативный вариант, где пациент с DME или пациент со сниженной остротой зрения уже больше не нуждается в клинической рекомендации длительного применения предшествующей терапии, и пациент не получает предшествующую терапию, в частности, анти-VEGF-терапию. Например, предшествующее лечение с иной терапией, в частности, анти-VEGF-терапией, уже больше может не быть клинической рекомендацией, поскольку предшествующая терапия не была переносимой по какой бы то ни было причине (*например*, поскольку проявлялись неблагоприятные воздействия). Альтернативно или дополнительно, предшествующее лечение с иной терапией, в частности, анти-VEGF-терапией, уже больше может не быть клинической рекомендацией, поскольку предшествующее лечение не было результативным по меньшей мере в замедлении развития DME или сниженной остроты зрения. Неожиданно это лечение было найдено особенно эффективным, где пациенты находятся на ранних стадиях DME или снижения остроты зрения. Также было найдено, что введением надлежащей дозы может быть возможным сокращение частоты интравитреальных инъекций описываемой здесь фармацевтической композиции соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), необходимой, чтобы предотвращать прогрессирование заболевания. Интравитреальные

инъекции неудобны для пациента, и требуют введения профессиональными медицинскими работниками (то есть, не могут быть применены самостоятельно), поэтому сокращение частоты этих интравитреальных инъекций является благоприятным.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение определяется пунктами прилагаемой формулы изобретения.

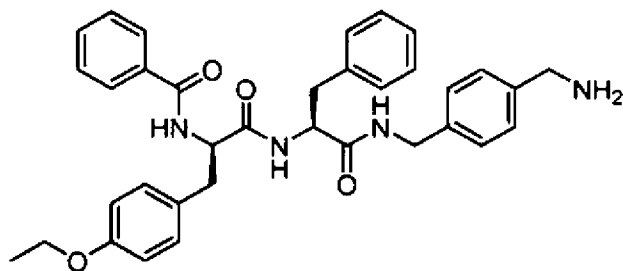
В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения диабетического макулярного отека (DME), включающему: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

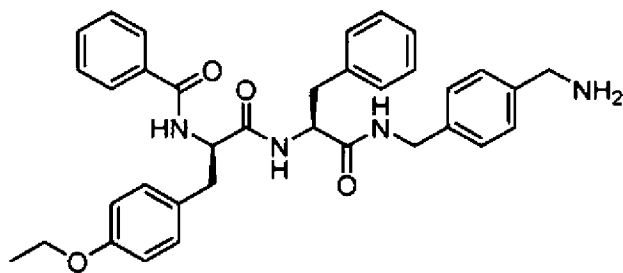
Настоящее изобретение также относится к соединению Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату) для применения в лечении диабетического макулярного отека (DME), включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

Настоящее изобретение также относится к применению соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в приготовлении лекарственного средства для лечения диабетического макулярного отека (DME), включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват).

Интравитреальное введение предпочтительно включает интравитреальную инъекцию. Интравитреальное введение предпочтительно проводят по меньшей мере в один из глаз пациента. Интравитреальное введение также может быть выполнено в оба глаза пациента.

Составление фармацевтической композиции является таким, как определено ниже. Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, содержащий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), гистидин и дигидрат трегалозы.

Значение pH композиции предпочтительно составляет величину от около 2 до около 10, более предпочтительно от около 5 до около 7,5, еще более предпочтительно от около 5,3 до около 6, дополнительно более предпочтительно от около 5,4 до около 5,8, и наиболее предпочтительно около 5,5.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, основана на концентрации свободного основания соединения формулы А в растворе.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 300 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, предпочтительно может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 200 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении более предпочтительно может составлять величину между около 30 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Еще более предпочтительно, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, может составлять величину между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 30 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 60 мкг/мл. Концентрация

соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 100 мкг/мл.

На одно интравитреальное введение назначают вплоть до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 10 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество между около 25 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество от около 50 мкл до около 100 мкл раствора.

На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 50 мкл до около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 60 мкл до около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 70 мкл до около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 80 мкл до около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 90 мкл до около 100 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 50 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 100 мкл раствора.

Пациент может быть в ранней стадии DME. Ранняя стадия DME может быть определена пациентом, имеющим базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA) перед назначением соединения формулы А, между 56 и 73 оптотипами (знаками) по меньшей мере для одного глаза, измеряемыми с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

Лечение может включать введение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в комбинации с анти-VEGF-терапией. Например, анти-VEGF-лечение, получаемое в комбинации, может быть выбрано из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба. Получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в такой же фармацевтической композиции, как соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). В альтернативном варианте, получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в иной фармацевтической композиции, нежели соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). Иные фармацевтические композиции могут быть назначены по отдельности, последовательно или одновременно.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно является монотерапией для DME.

Пациент предпочтительно не получает анти-VEGF-лечение в одно время с введением соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было предназначено для лечения сниженной остроты зрения или DME. Например, анти-VEGF-лечение может быть проведено с использованием афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было начато не более, чем за 36 месяцев до лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом). Пациент предпочтительно получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения с использованием соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

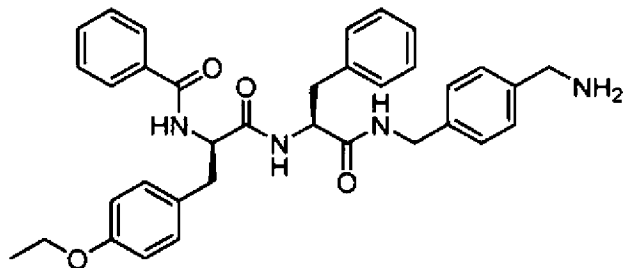
Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено на протяжении любого периода времени, и может быть назначено неограниченно или пожизненно. Лечение предпочтительно назначают на протяжении периода времени по меньшей мере около 12 недель.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено с первой частотой приема в течение первого периода времени, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема. Первый период времени предпочтительно составляет больше, чем около 8 недель, и более предпочтительно дольше, чем около 12 недель. Первая частота приема может составлять между около одним введением каждые три недели и около одним каждые пять недель. Второй период времени может быть больше, чем около 8 недель, больше, чем около 12 недель, больше, чем около 16 недель, между около 8 неделями и около 16 неделями, между около 8 неделями и около 12 неделями, или около 12 недель. Вторая частота приема предпочтительно является более низкой, чем примерно однократно каждые шесть недель.

В альтернативном варианте, лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено с регулярной частотой, или между около одним приемом каждые 4 недели и около одним приемом каждые 12 недель. Лечение предпочтительно назначают примерно однократно каждые 4 недели.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно замедляет прогрессирование DME.

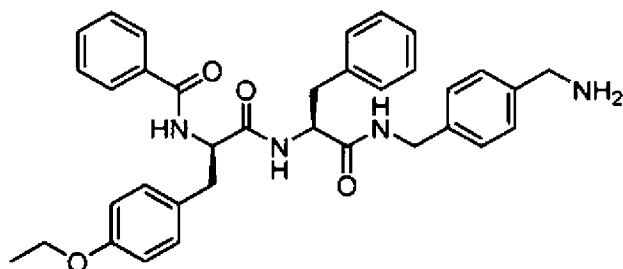
Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения сниженной остроты зрения, включающему: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

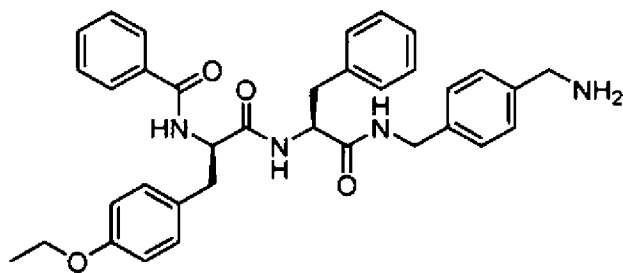
Настоящее изобретение также относится к соединению Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату) для применения в лечении сниженной остроты зрения, включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

Настоящее изобретение также относится к применению соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в составлении лекарственного средства для лечения сниженной остроты зрения, включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват).

Интравитреальное введение предпочтительно включает интравитреальную инъекцию. Интравитреальное введение предпочтительно проводят по меньшей мере в один из глаз пациента. Интравитреальное введение также может быть выполнено в оба глаза пациента.

Составление фармацевтической композиции является таким, как определено ниже. Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), гистидин и дигидрат трегалозы.

Значение pH композиции предпочтительно составляет величину от около 2 до около 10, более предпочтительно от около 5 до около 7,5, еще более предпочтительно от около 5,3 до около 6, дополнительно более предпочтительно от около 5,4 до около 5,8, и наиболее предпочтительно около 5,5.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, основана на концентрации свободного основания соединения формулы А в растворе.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 300 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, предпочтительно может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 200 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении более предпочтительно может составлять величину между около 30 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Еще более предпочтительно, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, может составлять величину между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 30 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 60 мкг/мл. Концентрация

соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 100 мкг/мл.

На одно интравитреальное введение назначают вплоть до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 10 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество между около 25 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество от около 50 мкл до около 100 мкл раствора.

На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 50 мкл до около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 60 мкл до около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 70 мкл до около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 80 мкл до около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 90 мкл до около 100 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 50 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 100 мкл раствора.

Пациент может быть в ранней стадии снижения остроты зрения. Ранняя стадия снижения остроты зрения может быть определена пациентом, имеющим базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA) перед назначением соединения формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере для одного глаза, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

Лечение может включать введение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в комбинации с анти-VEGF-лечением. Например, анти-VEGF-лечение, получаемое в комбинации, может быть выбрано из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба. Получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в такой же фармацевтической композиции, как соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). В альтернативном варианте, получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в иной фармацевтической композиции, нежели соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). Иные фармацевтические композиции могут быть назначены по отдельности, последовательно или одновременно.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно является монотерапией для сниженной

остроты зрения.

Пациент предпочтительно не получает анти-VEGF-лечение в одно время с введением соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было предназначено для лечения сниженной остроты зрения или DME. Например, анти-VEGF-лечение может быть проведено с использованием афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было начато не более, чем за 36 месяцев до лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом). Пациент предпочтительно получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения с использованием соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено на протяжении любого периода времени, и может быть назначено неограниченно или пожизненно. Лечение предпочтительно назначают на протяжении периода времени по меньшей мере около 12 недель.

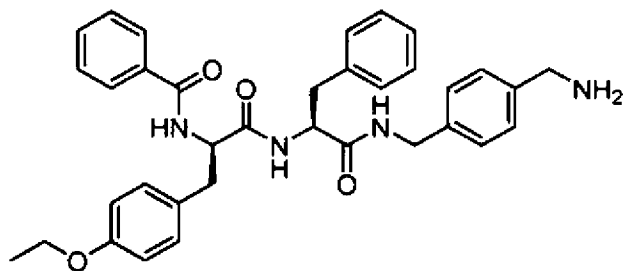
Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено с первой частотой приема в течение первого периода времени, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема. Первый период времени предпочтительно составляет больше, чем около 8 недель, и более предпочтительно дольше, чем около 12 недель. Первая частота приема может составлять между около одним введением каждые три недели и около одним каждые пять недель. Второй период времени может быть больше, чем около 8 недель, больше, чем около 12 недель, больше, чем около 16 недель, между около 8 неделями и около 16 неделями, между около 8 неделями и около 12 неделями, или около 12 недель. Вторая частота приема предпочтительно может быть ниже, чем примерно однократно каждые шесть недель.

В альтернативном варианте, лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено с регулярной частотой, или между около одним приемом каждые 4 недели и около одним приемом каждые 12 недель. Лечение предпочтительно назначают примерно однократно каждые 4 недели.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически

приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно замедляет прогрессирование снижения остроты зрения.

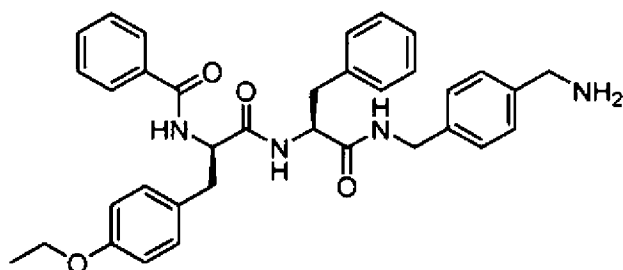
В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения диабетического макулярного отека (DME), включающему: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях DME.

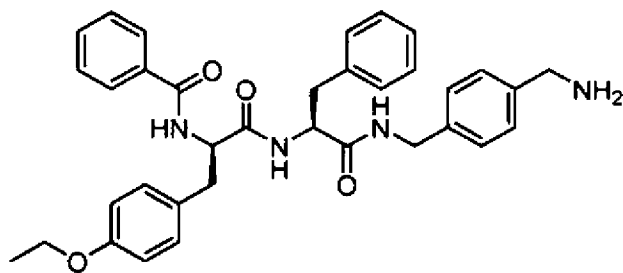
Настоящее изобретение также относится к соединению Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату) для применения в лечении диабетического макулярного отека (DME), включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях DME.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в составлении лекарственного средства для лечения диабетического макулярного отека (DME), включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях DME.

Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват).

Интравитреальное введение предпочтительно включает интравитреальную инъекцию. Интравитреальное введение предпочтительно проводят по меньшей мере в один из глаз пациента. Интравитреальное введение также может быть выполнено в оба глаза пациента.

Составление фармацевтической композиции является таким, как определено ниже. Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), гистидин и дигидрат трегалозы.

Значение pH композиции предпочтительно составляет величину от около 2 до около 10, более предпочтительно от около 5 до около 7,5, еще более предпочтительно от около 5,3 до около 6, дополнительно более предпочтительно от около 5,4 до около 5,8, и наиболее предпочтительно около 5,5.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, основана на концентрации свободного основания соединения формулы А в растворе.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 300 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, предпочтительно может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 200 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении более предпочтительно может составлять величину между около 30 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Еще более предпочтительно, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, может составлять величину между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 30 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 60 мкг/мл. Концентрация

соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 100 мкг/мл.

На одно интравитреальное введение назначают вплоть до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 10 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество между около 25 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество от около 50 мкл до около 100 мкл раствора.

На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 50 мкл до около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 60 мкл до около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 70 мкл до около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 80 мкл до около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 90 мкл до около 100 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 50 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 100 мкл раствора.

Пациент может быть в ранних стадиях DME. Ранняя стадия DME может быть определена пациентом, имеющим базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA) перед назначением соединения формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере для одного глаза, измеряемыми с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

Лечение может включать введение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в комбинации с анти-VEGF-терапией. Например, анти-VEGF-лечение, получаемое в комбинации, может быть выбрано из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба. Получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в такой же фармацевтической композиции, как соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). В альтернативном варианте, получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в иной фармацевтической композиции, нежели соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). Иные фармацевтические композиции могут быть назначены по отдельности, последовательно или одновременно.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно является монотерапией для DME.

Пациент предпочтительно не получает анти-VEGF-лечение в одно время с введением соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Пациент мог ранее получать анти-VEGF-лечение.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было предназначено для лечения сниженной остроты зрения или DME. Например, анти-VEGF-лечение может быть проведено с использованием афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было начато не более, чем за 36 месяцев до лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом). Пациент предпочтительно получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения с использованием соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено на протяжении любого периода времени, и может быть назначено неограниченно или пожизненно. Лечение предпочтительно назначают на протяжении периода времени по меньшей мере около 12 недель.

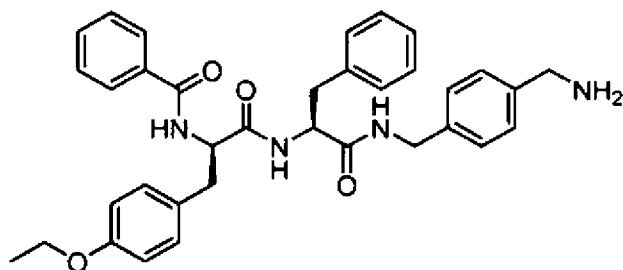
Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено с первой частотой приема в течение первого периода времени, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема. Первый период времени предпочтительно составляет больше, чем около 8 недель, и более предпочтительно дольше, чем около 12 недель. Первая частота приема может составлять между около одним введением каждые три недели и около одним каждые пять недель. Второй период времени может быть больше, чем около 8 недель, больше, чем около 12 недель, больше, чем около 16 недель, между около 8 неделями и около 16 неделями, между около 8 неделями и около 12 неделями, или около 12 недель. Вторая частота приема предпочтительно является более низкой, чем примерно однократно каждые шесть недель.

В альтернативном варианте, лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено с регулярной частотой, или между около одним приемом каждые 4 недели и около одним приемом каждые 12 недель. Лечение предпочтительно назначают примерно однократно каждые 4 недели.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически

приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно замедляет прогрессирование DME.

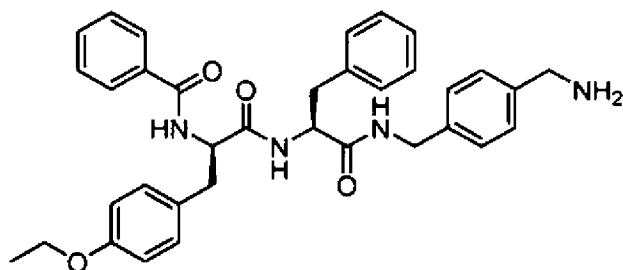
В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения сниженной остроты зрения, включающему: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях снижения остроты зрения.

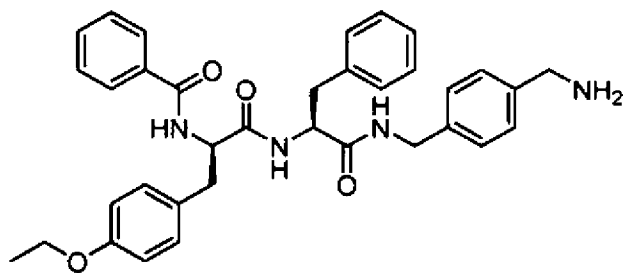
Настоящее изобретение также относится к соединению Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату) для применения в лечении сниженной остроты зрения, включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях снижения остроты зрения.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в составлении лекарственного средства для лечения сниженной остроты зрения, включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях снижения остроты зрения.

Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват).

Интравитреальное введение предпочтительно включает интравитреальную инъекцию. Интравитреальное введение предпочтительно проводят по меньшей мере в один из глаз пациента. Интравитреальное введение также может быть выполнено в оба глаза пациента.

Составление фармацевтической композиции является таким, как определено ниже. Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), гистидин и дигидрат трегалозы.

Значение рН композиции предпочтительно составляет величину от около 2 до около 10, более предпочтительно от около 5 до около 7,5, еще более предпочтительно от около 5,3 до около 6, дополнительно более предпочтительно от около 5,4 до около 5,8, и наиболее предпочтительно около 5,5.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, основана на концентрации свободного основания соединения формулы А в растворе.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 300 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, предпочтительно может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 200 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении более предпочтительно может составлять величину между около 30 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Еще более предпочтительно, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, может составлять величину между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 30 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 60 мкг/мл. Концентрация

соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении может составлять около 100 мкг/мл.

На одно интравитреальное введение назначают вплоть до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 10 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество между около 25 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество от около 50 мкл до около 100 мкл раствора.

На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 50 мкл до около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 60 мкл до около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 70 мкл до около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 80 мкл до около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 90 мкл до около 100 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 50 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 100 мкл раствора.

Пациент может быть в ранних стадиях снижения остроты зрения. Ранняя стадия снижения остроты зрения может быть определена пациентом, имеющим базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA) перед назначением соединения формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере для одного глаза, измеряемыми с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

Лечение может включать введение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в комбинации с анти-VEGF-терапией. Например, анти-VEGF-лечение, получаемое в комбинации, может быть выбрано из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба. Получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в такой же фармацевтической композиции, как соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). В альтернативном варианте, получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в иной фармацевтической композиции, нежели соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). Иные фармацевтические композиции могут быть назначены по отдельности, последовательно или одновременно.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно является монотерапией для сниженной

остроты зрения.

Пациент предпочтительно не получает анти-VEGF-лечение в одно время с введением соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Пациент мог ранее получать анти-VEGF-лечение.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было предназначено для лечения сниженной остроты зрения или DME. Например, анти-VEGF-лечение может быть проведено с использованием афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было начато не более, чем за 36 месяцев до лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом). Пациент предпочтительно получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения с использованием соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено на протяжении любого периода времени, и может быть назначено неограниченно или пожизненно. Лечение предпочтительно назначают на протяжении периода времени по меньшей мере около 12 недель.

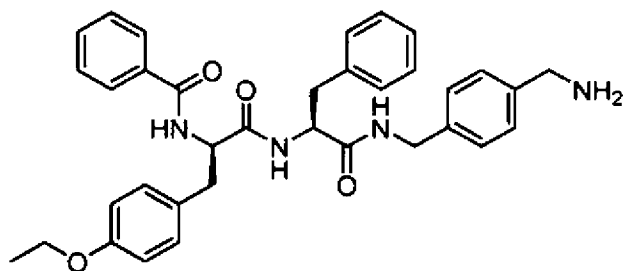
Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено с первой частотой приема в течение первого периода времени, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема. Первый период времени предпочтительно составляет больше, чем около 8 недель, и более предпочтительно дольше, чем около 12 недель. Первая частота приема может составлять между около одним введением каждые три недели и около одним каждые пять недель. Второй период времени может быть больше, чем около 8 недель, больше, чем около 12 недель, больше, чем около 16 недель, между около 8 неделями и около 16 неделями, между около 8 неделями и около 12 неделями, или около 12 недель. Вторая частота приема предпочтительно может быть ниже, чем примерно однократно каждые шесть недель.

В альтернативном варианте, лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), может быть назначено с регулярной частотой, или между около одним приемом каждые 4 недели и около одним приемом каждые 12 недель. Лечение предпочтительно назначают примерно однократно каждые 4 недели.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет

собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно замедляет развитие снижения остроты зрения.

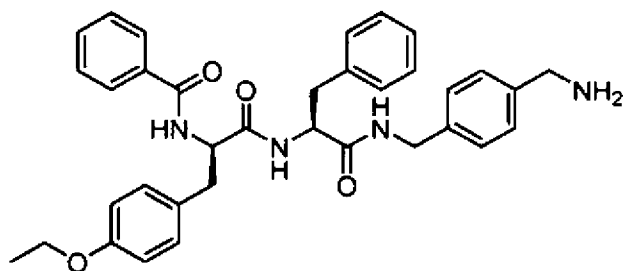
В пятом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения диабетического макулярного отека (DME), включающему: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

Настоящее изобретение также относится к соединению Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату) для применения в лечении диабетического макулярного отека (DME), включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,

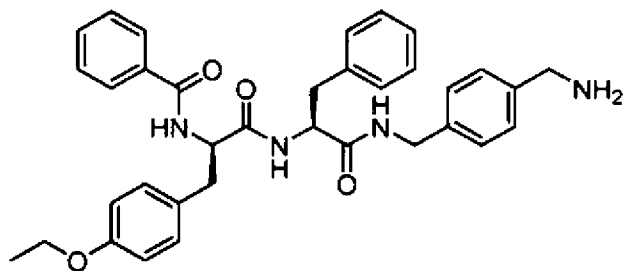


Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем

вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в составлении лекарственного средства для лечения диабетического макулярного отека (DME), включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первый период времени предпочтительно составляет величину между около 60 мкг/мл и около 300 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, предпочтительно составляет величину между около 60 мкг/мл и около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первый период времени предпочтительно составляет величину между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе. В частности, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят в первый период времени, может составлять около 60 мкг/мл. В частности, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первый период времени может составлять около 100 мкг/мл.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 300 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят во второй период

времени, предпочтительно может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 200 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени более предпочтительно может составлять величину между около 30 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Еще более предпочтительно, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, может составлять величину между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени может составлять около 30 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени может составлять около 60 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени может составлять около 100 мкг/мл.

Первый период времени может быть более длительным, чем около 24 недель. Первый период времени предпочтительно является более длительным, чем около 20 недель. Первый период времени предпочтительно является более длительным, чем около 16 недель. Первый период времени предпочтительно является более длительным, чем около 12 недель. Первый период времени наиболее предпочтительно является более длительным, чем около 8 недель.

Первый период времени может составлять между около 8 неделями и около 20 неделями. Первый период времени может составлять между около 8 неделями и около 16 неделями. Первый период времени может составлять между около 10 неделями и около 14 неделями. Первый период времени может составлять между около 10 неделями и около 12 неделями. Первый период времени может составлять около 12 недель.

Второй период времени предпочтительно может быть более длительным, чем около 8 недель, более длительным, чем около 12 недель, более длительным, чем около 16 недель, между около 8 неделями и около 16 неделями, 8 неделями и около 12 неделями, или около 12 недель.

Первая частота приема предпочтительно составляет величину между около одним приемом каждые две недели, и около одним приемом каждые 6 недель. Первая частота приема более предпочтительно составляет величину между около одним приемом каждые три недели, и около одним приемом каждые пять недель. Наиболее предпочтительно, первая частота приема составляет примерно однократно каждые 4 недели.

Вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема. Например, вторая частота приема может составлять примерно однократно каждые шесть недель, примерно однократно каждые восемь недель, примерно однократно каждые десять недель, или примерно однократно каждые двенадцать недель. Вторая частота приема предпочтительно является меньшей, чем примерно однократно каждые шесть недель. Более предпочтительно, вторая частота приема предпочтительно является меньшей, чем примерно однократно каждые восемь недель. Наиболее предпочтительно, вторая частота

приема предпочтительно является меньшей, чем примерно однократно каждые 12 недель.

Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват).

Интравитреальное введение предпочтительно включает интравитреальную инъекцию. Интравитреальное введение предпочтительно проводят по меньшей мере в один из глаз пациента. Интравитреальное введение также может быть выполнено в оба глаза пациента.

Составление фармацевтической композиции является таким, как определено ниже. Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), гистидин и дигидрат трегалозы.

Значение pH композиции предпочтительно составляет величину от около 2 до около 10, более предпочтительно от около 5 до около 7,5, еще более предпочтительно от около 5,3 до около 6, дополнительно более предпочтительно от около 5,4 до около 5,8, и наиболее предпочтительно около 5,5.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, основана на концентрации свободного основания соединения формулы А в растворе.

На одно интравитреальное введение назначают вплоть до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 10 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество между около 25 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество от около 50 мкл до около 100 мкл раствора.

На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 50 мкл до около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 60 мкл до около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 70 мкл до около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 80 мкл до около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 90 мкл до около 100 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 50 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 100 мкл раствора.

Пациент может быть в ранней стадии DME. Ранняя стадия DME может быть определена пациентом, имеющим базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA)

перед назначением соединения формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере для одного глаза, измеряемыми с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

Лечение может включать введение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в комбинации с анти-VEGF-терапией. Например, анти-VEGF-лечение, получаемое в комбинации, может быть выбрано из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба. Получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в такой же фармацевтической композиции, как соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). В альтернативном варианте, получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в иной фармацевтической композиции, нежели соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). Иные фармацевтические композиции могут быть назначены по отдельности, последовательно или одновременно.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно является монотерапией для DME.

Пациент предпочтительно не получает анти-VEGF-лечение в одно время с введением соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

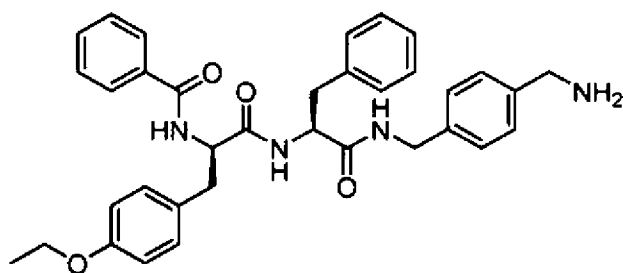
Пациент мог ранее получать анти-VEGF-лечение.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было предназначено для лечения сниженной остроты зрения или DME. Например, анти-VEGF-лечение может быть проведено с использованием афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было начато не более, чем за 36 месяцев до лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом). Пациент предпочтительно получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения с использованием соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно замедляет прогрессирование DME.

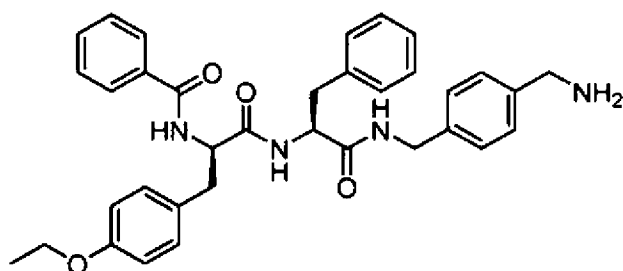
В шестом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения сниженной остроты зрения, включающему: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

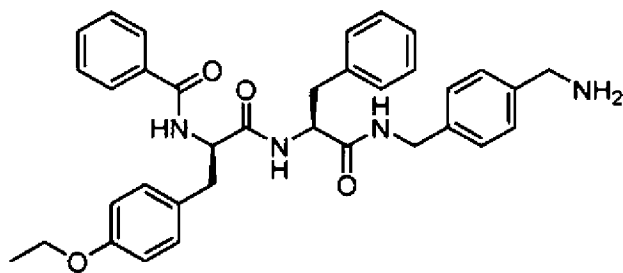
Настоящее изобретение также относится к соединению Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату) для применения в лечении сниженной остроты зрения, включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в составлении лекарственного средства для лечения сниженной остроты зрения, включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первый период времени предпочтительно составляет величину между около 60 мкг/мл и около 300 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, предпочтительно составляет величину между около 60 мкг/мл и около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первый период времени предпочтительно составляет величину между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе. В частности, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят в первый период времени, может составлять около 60 мкг/мл. В частности, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первый период времени может составлять около 100 мкг/мл.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 300 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят во второй период времени, предпочтительно может составлять величину между около 10 мкг/мл и около 200 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени более предпочтительно может составлять величину между около 30 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Еще более предпочтительно, концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, может составлять величину между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его

фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени может составлять около 30 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени может составлять около 60 мкг/мл. Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во второй период времени может составлять около 100 мкг/мл.

Первый период времени может быть более длительным, чем около 24 недель. Первый период времени предпочтительно является более длительным, чем около 20 недель. Первый период времени предпочтительно является более длительным, чем около 16 недель. Первый период времени предпочтительно является более длительным, чем около 12 недель. Первый период времени наиболее предпочтительно является более длительным, чем около 8 недель.

Первый период времени может составлять между около 8 неделями и около 20 неделями. Первый период времени может составлять между около 8 неделями и около 16 неделями. Первый период времени может составлять между около 10 неделями и около 14 неделями. Первый период времени может составлять между около 10 неделями и около 12 неделями. Первый период времени может составлять около 12 недель.

Второй период времени предпочтительно может быть более длительным, чем около 8 недель, более длительным, чем около 12 недель, более длительным, чем около 16 недель, между около 8 неделями и около 16 неделями, 8 неделями и около 12 неделями, или около 12 недель.

Первая частота приема предпочтительно составляет величину между около одним приемом каждые две недели, и около одним приемом каждые 6 недель. Первая частота приема более предпочтительно составляет величину между около одним приемом каждые три недели, и около одним приемом каждые пять недель. Наиболее предпочтительно, первая частота приема составляет примерно однократно каждые 4 недели.

Вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема. Например, вторая частота приема может составлять примерно однократно каждые шесть недель, примерно однократно каждые восемь недель, примерно однократно каждые десять недель, или примерно однократно каждые двенадцать недель. Вторая частота приема предпочтительно является меньшей, чем примерно однократно каждые шесть недель. Более предпочтительно, вторая частота приема предпочтительно является меньшей, чем примерно однократно каждые восемь недель. Наиболее предпочтительно, вторая частота приема предпочтительно является меньшей, чем примерно однократно каждые 12 недель.

Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват).

Интравитреальное введение предпочтительно включает интравитреальную инъекцию. Интравитреальное введение предпочтительно проводят по меньшей мере в один из глаз пациента. Интравитреальное введение также может быть выполнено в оба глаза

пациента.

Составление фармацевтической композиции является таким, как определено ниже. Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), гистидин и дигидрат трегалозы.

Значение рН композиции предпочтительно составляет величину от около 2 до около 10, более предпочтительно от около 5 до около 7,5, еще более предпочтительно от около 5,3 до около 6, дополнительно более предпочтительно от около 5,4 до около 5,8, и наиболее предпочтительно около 5,5.

Концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), когда его вводят, основана на концентрации свободного основания соединения формулы А в растворе.

На одно интравитреальное введение назначают вплоть до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 10 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество между около 25 мкл до около 100 мкл раствора. На одно интравитреальное введение более предпочтительно назначают количество от около 50 мкл до около 100 мкл раствора.

На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 50 мкл до около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 60 мкл до около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 70 мкл до около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 80 мкл до около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают количество между около 90 мкл до около 100 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 50 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 60 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 70 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 80 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 90 мкл раствора. На интравитреальное введение предпочтительно назначают около 100 мкл раствора.

Пациент может быть в ранней стадии снижения остроты зрения. Ранняя стадия снижения остроты зрения может быть определена пациентом, имеющим базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA) перед назначением соединения формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере для одного глаза, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

Лечение может включать введение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в комбинации с анти-VEGF-терапией. Например, анти-VEGF-лечение, получаемое в комбинации, может быть выбрано из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба. Получаемое в

комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в такой же фармацевтической композиции, как соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). В альтернативном варианте, получаемое в комбинации анти-VEGF-лечение может быть назначено в иной фармацевтической композиции, нежели соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват). Иные фармацевтические композиции могут быть назначены по отдельности, последовательно или одновременно.

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно является монотерапией для сниженной остроты зрения.

Пациент предпочтительно не получает анти-VEGF-лечение в одно время с введением соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Пациент мог ранее получать анти-VEGF-лечение.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было предназначено для лечения сниженной остроты зрения или DME. Например, анти-VEGF-лечение может быть проведено с использованием афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба.

Предшествующее анти-VEGF-лечение предпочтительно было начато не более, чем за 36 месяцев до лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом). Пациент предпочтительно получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения с использованием соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

Лечение с использованием фармацевтической композиции, которая представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), предпочтительно замедляет прогрессирование снижения остроты зрения.

Лечение сниженной остроты зрения

Варианты применения и способы согласно изобретению применимы для лечения сниженной остроты зрения. В частности, варианты применения и способы согласно изобретению полезны для замедления развития снижения остроты зрения. Сниженная острота зрения охватывает любое медицинское состояние, симптомы которого включают снижение остроты зрения. Например, указанная сниженная острота зрения может быть измерена Максимальной Остротой Зрения с Коррекцией (BCVA) при Изучении Раннего Лечение Диабетической Ретинопатии. Примеры состояний с симптомами сниженной остроты зрения включают диабетический макулярный отек, диабетическую ретинопатию, проницаемость сосудистой системы сетчатки, связанную с диабетической ретинопатией, окклюзию сосудов сетчатки, диабет, дегенерацию желтого пятна и невропатию.

Варианты применения и способы согласно изобретению полезны как безопасное и

переносимое лечение сниженной остроты зрения.

Варианты применения и способы согласно изобретению применимы для лечения сниженной остроты зрения у пациентов, которые ранее получали анти-VEGF-лечение.

Варианты применения и способы согласно изобретению полезны для лечения сниженной остроты зрения у пациентов, которые ранее получали анти-VEGF-лечение сниженной остроты зрения или DME.

Варианты применения и способы согласно изобретению полезны для лечения сниженной остроты зрения у пациентов, которые находятся на ранних стадиях снижения остроты зрения. Ранние стадии снижения остроты зрения могут быть охарактеризованы имеющими базисный уровень показателя остроты зрения BCVA со значением между 56 и 73.

Варианты применения и способы согласно изобретению полезны для лечения сниженной остроты зрения, где лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема в течение второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

В этом отношении варианты применения и способы согласно изобретению обеспечивают альтернативное лечение для пациентов, испытывающих снижение остроты зрения, в частности, где пациенты ранее получали лечение с иной терапией (*например*, анти-VEGF), или эта иная терапия уже больше не является клинически рекомендуемой, и пациент не получает иную терапию одновременно с лечением с использованием вариантов применения и способов согласно изобретению. Например, предшествующее лечение с иной терапией (*например*, анти-VEGF) может больше не быть клинически рекомендуемым, поскольку предшествующее лечение оказалось непереносимым по любой причине (*например*, поскольку проявлялись неблагоприятные воздействия). Альтернативно или дополнительно, предшествующее лечение с иной терапией (*например*, анти-VEGF) уже больше может не быть клинической рекомендацией, поскольку предшествующее лечение не было результативным по меньшей мере в замедлении развития сниженной остроты зрения.

В частности, варианты применения и способы согласно изобретению обеспечивают альтернативное лечение для пациентов, испытывающих снижение остроты зрения, в частности, где пациенты ранее получали лечение с анти-VEGF-терапией, и анти-VEGF-терапия уже больше не является клинически рекомендуемой, и пациент не получает иную терапию одновременно с лечением с использованием вариантов применения и способов согласно изобретению. Например, предшествующее лечение с анти-VEGF-терапией может не быть больше клинически рекомендуемым, поскольку предшествующее лечение оказалось непереносимым по любой причине (*например*, поскольку проявлялись неблагоприятные воздействия). Альтернативно или дополнительно, предшествующее

лечение с анти-VEGF-терапией уже больше может не быть клинической рекомендацией, поскольку предшествующее лечение не было результативным по меньшей мере в замедлении развития сниженной остроты зрения. Предшествующая анти-VEGF-терапия предпочтительно была предназначена для лечения сниженной остроты зрения или DME.

Лечение диабетического макулярного отека (DME)

Варианты применения и способы согласно изобретению применимы для лечения диабетического макулярного отека (DME). В частности, варианты применения и способы согласно изобретению полезны для замедления развития DME. В некоторых вариантах осуществления варианты применения и способы согласно изобретению применимы для лечения микроваскулярных осложнений в болезненном состоянии.

Варианты применения и способы согласно изобретению полезны как безопасное и переносимое лечение DME.

Варианты применения и способы согласно изобретению применимы для лечения диабетического макулярного отека (DME) у пациентов, которые ранее получали анти-VEGF-лечение.

Варианты применения и способы согласно изобретению полезны для лечения DME у пациентов, которые ранее получали анти-VEGF-лечение сниженной остроты зрения или DME.

Варианты применения и способы согласно изобретению полезны для лечения диабетического макулярного отека (DME) у пациентов, которые находятся на ранних стадиях DME. Ранние стадии DME могут быть охарактеризованы имеющими базисный уровень показателя остроты зрения BCVA со значением между 56 и 73.

Варианты применения и способы согласно изобретению полезны для лечения диабетического макулярного отека, где лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема в течение второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

В этом отношении варианты применения и способы согласно изобретению обеспечивают альтернативное лечение для пациентов, страдающих от DME, в частности, где пациенты ранее получали лечение с иной терапией (*например*, анти-VEGF), или эта иная терапия уже больше не является клинически рекомендуемой, и пациент не получает иную терапию одновременно с лечением с использованием вариантов применения и способов согласно изобретению. Например, предшествующее лечение с иной терапией (*например*, анти-VEGF) может больше не быть клинически рекомендуемым, поскольку предшествующее лечение оказалось непереносимым по любой причине (*например*, поскольку проявлялись неблагоприятные воздействия). Альтернативно или дополнительно, предшествующее лечение с иной терапией (*например*, анти-VEGF) уже больше может не быть клинической рекомендацией, поскольку предшествующее лечение не было

результативным по меньшей мере в замедлении развития сниженной остроты зрения.

В частности, варианты применения и способы согласно изобретению обеспечивают альтернативное лечение для страдающих DME пациентов, в частности, где пациенты ранее получали лечение с анти-VEGF-терапией, и анти-VEGF-терапия уже больше не является клинически рекомендуемой, и пациент не получает иную терапию одновременно с лечением с использованием вариантов применения и способов согласно изобретению. Например, предшествующее лечение с анти-VEGF-терапией может не быть больше клинически рекомендуемым, поскольку предшествующее лечение оказалось непереносимым по любой причине (*например*, поскольку проявлялись неблагоприятные воздействия). Альтернативно или дополнительно, предшествующее лечение с анти-VEGF-терапией уже больше может не быть клинической рекомендацией, поскольку предшествующее лечение не было результативным по меньшей мере в замедлении развития DME. Предшествующая анти-VEGF-терапия предпочтительно была предназначена для лечения сниженной остроты зрения или DME.

Введение

Варианты применения и способы согласно изобретению предусматривают интравитреальное введение. Соответственно этому, соединение Формулы А вводят в глаз. Соединение Формулы А может быть введено в один глаз, по меньшей мере в один глаз, или в оба глаза.

Подходящие устройства для интравитреального введения включают шприцы с иглой (в том числе микроиглой), безыгольные шприцы, и инфузионные способы.

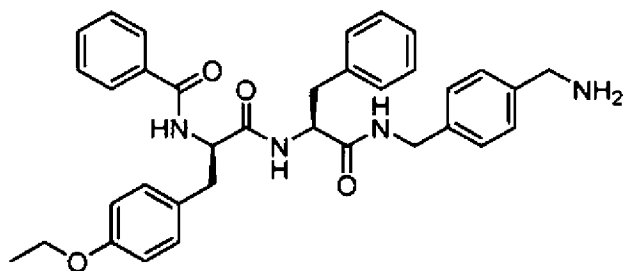
Варианты применения и способы согласно изобретению могут включать введение соединения Формулы А в форме стерильных водных растворов. Приготовление препаратов для парентерального введения в стерильных условиях, например, лиофилизацией и реконституцией, может быть легко выполнено с использованием стандартных фармацевтических способов, хорошо известных квалифицированным специалистам в этой области технологии. Например, подходящий способ стерилизации композиций согласно настоящему изобретению может представлять собой терминальную стерилизацию, или стерильную фильтрацию с последующим асептическим конечным заполнением. Способ терминальной стерилизации, стерильная фильтрация и асептическая обработка описаны в нормативных статьях Фармакопеи США USP<1211> в отношении стерилизации и гарантии стерильности, и терминальная стерилизация дополнительно описана в Фармакопее США USP<1222>, параметрический выпуск «Терминально стерилизованные фармацевтические продукты». (Смотри United States Pharmacopeia (USP) 37, NF 32).

Композиции могут быть введены пациенту под контролем лечащего врача.

В любом из описываемых здесь способов лечения согласно изобретению пациент предпочтительно представляет собой человека. DME может встречаться у пациентов во всех возрастах. Соответственно этому, человек как пациент может быть ребенком (в возрасте от 0 до 18 лет) или взрослым (в возрасте 18 лет или старше).

Активный ингредиент

Активным ингредиентом является ингибитор калликреина плазмы, который представляет собой соединение Формулы А:



Формула А.

Соединение Формулы А представляет собой *N*-[(*R*)-1-[(*S*)-1-(4-аминометил-бензилкарбамоил)-2-фенил-этилкарбамоил]-2-(4-этоксифенил)-этил]-бензамид.

Соединение Формулы А также может быть названо как *N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-((4-аминометил)бензил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-3-(4-этоксифенил)-1-оксопропан-2-ил)бензамид.

Твердые формы

Изобретение следует понимать не как ограниченное идентичностью твердого соединения Формулы А, используемого для получения препарата для введения. Более того, композиция соединения Формулы А включает композицию в виде раствора, и в сущности идентичность твердой формы, применяемой для получения указанного раствора, не имеет отношения к изобретению; свободное основание соединения Формулы А представляет собой активный ингредиент. В способах получения в примерах согласно настоящему изобретению используют твердую солевую форму в виде гидрохлорида. Однако в пределах области настоящего изобретения находится применение любой твердой формы, в том числе любой твердой формы любой соли, сольвата или гидрата, для получения композиции соединения Формулы А. Также в пределах области настоящего изобретения находится применение любой твердой формы любой соли и/или сольвата (то есть, соли, сольвата или сольвата соли) для получения композиции соединения Формулы А.

Варианты применения и способы

Варианты применения и способы согласно изобретению включают интравитреальное введение соединения Формулы А. Варианты применения и способы согласно изобретению предпочтительно включают интравитреальное введение фармацевтической композиции, включающей соединение Формулы А. Фармацевтическая композиция, включающая соединение Формулы А, более предпочтительно представляет собой содержащий соединение Формулы А водный раствор.

Как используемая здесь, любая ссылка на соединение Формулы А при его назначении, то есть, в препарате, композиции или фармацевтической композиции, подразумевает введение соединения Формулы А для использования в вариантах применения и способах согласно изобретению, как обрисовано выше.

Варианты применения и способы согласно изобретению предпочтительно включают

введение фармацевтической композиции, в частности, водных растворов. Фармацевтическая композиция предпочтительно удовлетворяет требованиям USP<788> (дисперсный материал в инъекциях) для малообъемной инъекции, с объемом контейнера 2 мл, когда измеряют с использованием испытания с подсчетом частиц под микроскопом. Приемлемые пределы, предусмотренные в USP<788> для малообъемной инъекции с использованием испытания с подсчетом частиц под микроскопом, являются такими, что число присутствующих частиц (фактическое или расчетное) в каждом отдельном испытанном образце, или в каждом испытанном объединенном образце, не превышает 3000 на контейнер, равных или больших, чем 10 мкм, и не превышает 300 на контейнер, равных или больших, чем 25 мкм.

Фармацевтическая композиция более предпочтительно удовлетворяет требованиям USP<788> (дисперсный материал в инъекциях) для большеобъемной инъекции, когда измерение проводят с использованием испытания с подсчетом частиц под микроскопом. Приемлемые пределы, предусмотренные в USP<788> для большеобъемной инъекции с использованием испытания с подсчетом частиц под микроскопом, являются такими, что число присутствующих частиц (фактическое или расчетное) в каждом отдельном испытанном образце, или в каждом испытанном объединенном образце, не превышает 12 на мл, равных или больших, чем 10 мкм, и не превышает 2 на мл, равных или больших, чем 25 мкм.

Фармацевтическая композиция более предпочтительно удовлетворяет требованиям USP<789> (дисперсный материал в офтальмических растворах), когда измерение проводят с использованием испытания с подсчетом частиц под микроскопом. Приемлемые пределы, предусмотренные в USP<789> с использованием испытания с подсчетом частиц под микроскопом, являются такими, что среднее число присутствующих частиц в испытанных образцах, или в каждом испытанном объединенном образце, не превышает 50 на мл, равных или больших, чем 10 мкм, и не превышает 5 на мл, равных или больших, чем 25 мкм, не превышает 2 на мл, равных или больших, чем 50 мкм.

Ссылки на <788> и USP <789> здесь имеют отношение к USP <788> и USP <789> в Фармакопее Соединенных Штатов (USP) 37, NF 32.

Композиции могут быть водными. Однако композиции могут быть составлены предварительно как стерильный неводный раствор, или в высушенной форме, которая затем может быть подвергнута реконституции посредством подходящего водного носителя (например, стерильной, не содержащей пирогены воды). Композиция может быть составлена как основной объем раствора, который затем разбавляют, например, стерильной, не содержащей пирогены водой, перед применением.

Композиция может быть гипотонической, изотонической или гипертонической. Как правило, композиции имеют осмоляльность от около 250 до около 350 мОсмоль/кг. Например, композиции могут иметь осмоляльность 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 или 350 мОсмоль/кг.

Обычно композиции будут иметь значение pH от около 2 до около 10, например, pH

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Значение pH композиции предпочтительно составляет от около 2 до около 10, более предпочтительно от около 5 до около 7,5, еще более предпочтительно от около 5,3 до около 6, еще более предпочтительно от около 5,4 до около 5,8, и наиболее предпочтительно около 5,5.

Как правило, активный ингредиент, то есть, соединение Формулы А, присутствует в композиции с концентрацией от около 10 мкг/мл до около 300 мкг/мл, или от около 10 мкг/мл до около 250 мкг/мл, или от около 10 мкг/мл до около 200 мкг/мл, или от около 20 мкг/мл до около 200 мкг/мл, или от около 20 мкг/мл до около 160 мкг/мл, или от около 20 мкг/мл до около 120 мкг/мл, или от около 20 мкг/мл до около 100 мкг/мл. В предпочтительном варианте исполнения активный ингредиент, то есть, соединение Формулы А, присутствует в композиции при концентрации от около 30 мкг/мл до около 100 мкг/мл. Кроме того, активный ингредиент, то есть, соединение Формулы А, предпочтительно присутствует в композиции в количестве от около 30 мкг/мл до около 60 мкг/мл. Более предпочтительно, активный ингредиент, то есть, соединение Формулы А, присутствует в композиции в количестве от около 60 мкг/мл до около 100 мкг/мл. Как правило, активный ингредиент, то есть, соединение Формулы А, присутствует в композиции при концентрации около 30 мкг/мл, около 60 мкг/мл, около 100 мкг/мл, около 120 мкг/мл, или около 200 мкг/мл, или около 250 мкг/мл, или около 300 мкг/мл. Указанные выше концентрации подразумевают концентрации свободного основания соединения Формулы А в композиции. Свободное основание соединения Формулы А имеет структуру, изображенную в Формуле А.

Концентрация соединения Формулы А представляет собой концентрацию при введении. Например, она представляет собой концентрацию соединения Формулы А в момент, в который его вводят пациенту. В частности, она представляет собой концентрацию в момент, когда проводят интравитреальную инъекцию. Композиция соединения Формулы А, как правило, представляет собой фармацевтическую композицию. Фармацевтическая композиция представляет собой раствор, который предпочтительно может быть водным раствором.

Соединение Формулы А, используемое в изобретении, может быть выделено в форме его фармацевтически приемлемых солей, таких, как описываемые здесь. Фармацевтически приемлемая соль обычно представляет собой соль в виде гидрохлорида.

Наполнители

Соединение Формулы А может быть введено интравитреально, то есть, инъекцией в глаз. Соединение Формулы А может быть снабжено одним или многими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Термин «наполнитель» используется здесь для описания любого ингредиента, иного, нежели активный ингредиент, который может придавать препарату или функциональную (например, пригодность для инъекции, повышение стабильности, регулирование скорости высвобождения лекарственного средства), и/или нефункциональную (например, технологическую добавку или разбавитель) характеристику. Выбор наполнителя в большой степени будет зависеть от таких факторов,

как конкретный режим введения, влияние наполнителя на растворимость и стабильность, и природа лекарственной формы.

Соединение Формулы А может быть снабжено по меньшей мере одним буфером. Применение буфера может сводить к минимуму колебания величины рН, что может повышать стабильность и/или улучшать переносимость композиции человеком при введении. Подходящие буферы, которые могут быть использованы в композициях согласно изобретению, включают гистидин, ацетат, цитрат, какодилат, бис-трис-буфер, малеат, пиперазин, MES (2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота), тартрат, лактат; сукцинат; сульфат; фосфат; аланин; имидазол; аргинин и аспарагин. Как правило, буфер выбирают из гистидина, малеата и цитрата. Буфер предпочтительно представляет собой гистидин. Значение рН буфера обычно будет составлять между около 2 и около 10, например, около рН 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Значение рН буфера предпочтительно составляет от около 2 до около 10, более предпочтительно от около 5 до около 7,5, еще более предпочтительно от около 5,3 до около 6, и еще более предпочтительно от около 5,4 до до около 5,8, и наиболее предпочтительно около 5,5.

Значение рН буфера может быть отрегулировано добавлением кислоты или основания. Например, значение рН буфера может быть скорректировано соляной кислотой. Указанные буферы также предполагаются включающими соли буфера. Например, гистидиновый буфер включает буфер на основе гидрохлорида гистидина.

Соединение Формулы А может быть введено с буфером в количестве от около 0,0001% до около 1%, или от около 0,001% до около 0,32%, необязательно от около 0,01% до около 0,16%. Соединение Формулы А может быть введено с буфером в количестве от около 0,01% до около 0,08% по весу композиции. Как правило, соединение Формулы А может быть введено с буфером в количестве около 0,01%, 0,02%, 0,03% или 0,04% по весу композиции.

Соединение Формулы А может быть введено по меньшей мере с одним неионным регулятором тоничности. Применение неионного регулятора тоничности может содействовать регулированию осмоляльности композиции. Неионный регулятор тоничности обычно представляет собой углевод, и предпочтительно сахар. Неионный регулятор тоничности может быть выбран из группы, включающей глицерин; сахара, например, глюкозу, маннит, сорбит, трегалозу, декстрозу, лактозу, мальтозу, фруктозу, сахарозу, и инозит; гидроксипентаксахмал, например, гетакрахмал и пентакрахмал. Неионный регулятор тоничности обычно представляет собой трегалозу. Неионный регулятор тоничности предпочтительно представляет собой трегалозу.

Соединение Формулы А может быть введено с гистидином в качестве буфера и трегалозой в качестве неионного регулятора тоничности.

Соединение Формулы А может быть введено в виде гипотонической, изотонической или гипертонической композиции. Может быть желательным, чтобы композиция для интравитреальной инъекции была изотонической для стекловидного тела, то есть, имела такую же эффективную осмоляльность, как стекловидное тело, с тем, чтобы не нарушить

жидкостный баланс стекловидного тела и окружающих тканей.

Соединение Формулы А может быть введено с неионным регулятором тоничности в количестве от около 0,1% до около 30% по весу композиции, например, около 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2,5%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% по весу композиции. Соединение Формулы А может быть введено с неионным регулятором тоничности в количестве от около 1% до около 20%, или от около 5% до около 15%, или от около 7% до около 12% по весу композиции, или от около 8% до около 10% по весу композиции. Как правило, соединение Формулы А может быть введено с неионным регулятором тоничности в количестве около 8%, 9% или 10% по весу композиции.

Соединение Формулы А может быть введено в композиции с осмоляльностью от около 250 до около 350 мОсмоль/кг. Например, композиции могут иметь осмоляльность 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 или 350 мОсмоль/кг. Квалифицированному специалисту будет понятно, что количество используемого неионного регулятора тоничности может варьировать в зависимости от конкретного выбора агента и от других компонентов в композиции.

Соединение Формулы А может быть введено с неионным поверхностно-активным веществом, таким как сложные эфиры карбоновых кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля, сложные эфиры гликоля и жирных кислот, этоксилированные алифатические спирты, полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества, сложные эфиры сорбита, этоксилированные производные сложных эфиров сорбита, сложные эфиры гликоля и жирных кислот, и полоксамеры. Полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиоксиэтилensorбитана и жирных кислот, которые также называются полисорбатами, например, полисорбат 80 (моноолеат полиоксиэтилensorбитана, Tween® 80), полисорбат 40 (монопальмитат полиоксиэтилensorбитана, Tween® 40), и полисорбат 20 (монолаурат полиоксиэтилensorбитана, Tween® 20). Неионное поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой сложный эфир полиоксиэтилensorбитана и жирной кислоты. Более предпочтительно, неионное поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20.

В альтернативном варианте, соединение Формулы А может быть введено в композиции, которая не содержит, или по существу не содержит, неионные поверхностно-активные вещества, такие как сложные эфиры карбоновых кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля, сложные эфиры гликоля и жирных кислот, этоксилированные алифатические спирты, полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества, сложные эфиры сорбита, этоксилированные производные сложных эфиров сорбита, сложные эфиры гликоля и жирных кислот, и полоксамеры. Полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры полиоксиэтилensorбитана и жирных кислот, которые также называются полисорбатами, например, полисорбат 80 (моноолеат полиоксиэтилensorбитана, Tween® 80), полисорбат 40 (монопальмитат полиоксиэтилensorбитана, Tween® 40), и полисорбат 20 (монолаурат

полиоксиэтиленсорбитана, Tween® 20). Композиции согласно изобретению предпочтительно не содержат полисорбат, например, полисорбат 20.

Соединение Формулы А может быть введено с гистидином в качестве буфера и трегалозой в качестве неионного регулятора тоничности, и необязательно может не содержать, или по существу не содержать, полисорбат, например, полисорбат 20.

Соединение Формулы А может быть введено с антиоксидантом, таким как ацетон, бисульфит натрия, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, цистеин, цистеинат-HCl, дитионит натрия, гентизиновая кислота, соль этаноламина и гентизиновой кислоты, глутамат моносодия, формальдегид-сульфоксилат натрия, метабисульфит калия, метабисульфит натрия, монотиоглицерин, пропилгаллат, сульфит натрия, тиогликолят натрия и аскорбиновая кислота. В альтернативном варианте, в частности, для внутриглазного применения композиции, упаковка может быть конфигурирована таким образом, чтобы контролировать потенциал окисления композиции. В том числе, например, продувкой инертным газом во время изготовления.

Соединение Формулы А может быть составлено любым способом, пригодным для интравитреального введения, например, в описанных выше композициях. Эти композиции могут быть получены стандартными процедурами, которые были бы хорошо известны и понятны квалифицированному специалисту в этой области технологии.

Получение препаратов

Соединение Формулы А может быть составлено способом, включающим стадии:

а) получения раствора по меньшей мере одного неионного регулятора тоничности и по меньшей мере одного буфера в воде;

б) растворения соединения Формулы А, или его фармацевтически приемлемой соли, в растворе, полученном в стадии (а);

причем по меньшей мере один неионный регулятор тоничности, по меньшей мере один буфер и соединение Формулы А являются такими, как здесь определено.

Вода, используемая в стадии (а), предпочтительно представляет собой стерильную воду для инъекций.

Способ может дополнительно включать стадию:

(с) добавления водного раствора по меньшей мере одного неионного регулятора тоничности и по меньшей мере одного буфера к раствору, полученному в стадии (б); и/или

(d) стерилизации раствора.

Стерилизацию в стадии (d) предпочтительно выполняют стерильной фильтрацией.

Дополнительный способ получения композиций, пригодных для применения в изобретении, включает добавление воды к неводной композиции, включающей по меньшей мере один неионный регулятор тоничности, по меньшей мере один буфер и активный ингредиент, причем указанный активный ингредиент представляет собой соединение Формулы А или его фармацевтически приемлемую соль, и причем по меньшей мере один неионный регулятор тоничности, по меньшей мере один буфер, и соединение Формулы А являются такими, как здесь определено.

Для получения композиции может быть использована любая твердая форма соединения Формулы А. Композиция может быть сформирована как раствор композиции.

Было бы легко понятно, что изобретение не ограничивается применением конкретных твердых форм. Любые другие твердые формы также могли бы быть использованы для получения растворов композиций соединения Формулы А.

Определения

Термин «водный» означает, что композиция включает воду в качестве растворителя. Как правило, содержание воды в композиции является бóльшим или равным примерно 35% по весу, предпочтительно больше, чем около 50% по весу композиции, например, больше, чем около 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% по весу композиции.

Термин «включающий» подразумевает «закрывающий в себе», а также «состоящий», например, композиция, «включающая» X, может состоять исключительно из X, или может включать некоторую добавку, например, X+Y.

Слово «по существу» не исключает «полностью», например, композиция, которая «по существу не содержит» Y, может совершенно не содержать Y. Где это необходимо, слово «по существу» может быть опущено из определения изобретения.

Термин «около» в отношении численных количеств x (за исключением измерений времени) является необязательным и означает, например, $x \pm 10\%$.

Термин «около» в отношении измерений недель является необязательным и подразумевает, например, «4 недели ± 1 неделя». Более конкретно, термин «около» в отношении измерений недель является необязательным и подразумевает, например, «4 недели ± 3 дня».

«Фармацевтически приемлемая соль» означает физиологически или токсикологически переносимую соль, и включает, когда это приемлемо, фармацевтически приемлемые образованные присоединением основания соли и фармацевтически приемлемые образованные присоединением кислоты соли. Например, (i) где соединение содержит одну или многие кислотные группы, например, карбоксильные группы, фармацевтически приемлемые образованные присоединением основания соли, которые могут быть сформированы, включают соли натрия, калия, кальция, магния и аммония, или соли с органическими аминами, такими как диэтиламин, N-метилглюкамин, диэтаноламин или аминокислоты (например, лизин), и тому подобные; (ii) где соединение содержит основную группу, такую как аминогруппа, фармацевтически приемлемые образованные присоединением кислоты соли, которые могут быть сформированы, включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, фосфаты, ацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, мезилаты, сукцинаты, оксалаты, фосфаты, эзилаты, тозилаты, бензолсульфонаты, нафталиндисульфонаты, малеаты, адипинаты, фумараты, гиппураты, камфораты, ксинафоаты, пара-ацетамидобензоаты, дигидробензоаты, гидроксинафтоаты, сукцинаты, аскорбаты, олеаты, бисульфаты, и тому подобные.

Также могут быть сформированы гемисоли кислот и оснований, например,

гемисульфат и соли гемикальция.

Для обзора подходящих солей смотри издание «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use», под редакцией Stahl и Wermuth (издательство Wiley-VCH, Weinheim, Германия, 2002).

Будет понятно, что «его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты» подразумевают «его фармацевтически приемлемые соли», «его фармацевтически приемлемые сольваты», и «фармацевтически приемлемые сольваты его солей».

Где соединения, используемые в композициях согласно изобретению, существуют в одной или многих геометрических, оптических, энантиомерных, диастереомерных или таутомерных формах, включающих, но без ограничения цис- и транс-формами, E- и Z-формы, R-, S- и мезоформы, кето- и енольные формы, тогда, если не оговорено иное, ссылка на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, в том числе рацемические и прочие смеси их. Где это приемлемо, такие изомеры могут быть выделены из их смесей применением или адаптацией известных способов (например, хроматографическими способами и способами перекристаллизации). Где это приемлемо, такие изомеры могут быть получены применением или адаптацией известных способов (например, асимметрического синтеза).

Ссылка на конкретное соединение также включает все изотопные варианты, в том числе дейтерированные варианты.

В контексте настоящего изобретения приведенные здесь ссылки на «лечение» включают ссылки на лечебное, смягчающее, профилактическое действие, предотвращение ухудшения состояния/симптома/расстройства, профилактическую обработку, замедление прогрессирования состояния/симптома/расстройства, или замедление появления состояния/симптома/расстройства. Имя существительное «лечение» может быть применено взаимозаменяемо с глаголом «лечить», с тем же значением.

«Анти-VEGF-лечение» и «анти-VEGF-терапия» могут быть использованы взаимозаменяемо на всем протяжении. Анти-VEGF-лечение включает любое лечение, которое включает введение анти-фактора роста эндотелия сосудов. Примеры таких анти-VEGF-терапий включают применение афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба. Анти-VEGF-лечение, как здесь применяемое, подразумевает анти-VEGF-терапию для использования в лечении любого состояния. В частности, анти-VEGF-терапия имеет отношение к анти-VEGF-терапии для применения в лечении любого состояния интравитреальной инъекцией. Предпочтительно анти-VEGF-терапия имеет отношение к анти-VEGF-терапии для DME, или сниженной остроты зрения.

«АЕ», как здесь используемый, имеет отношение к неблагоприятным событиям, и имеет обычное клиническое значение, которое было бы легко понятным для квалифицированного специалиста в этой области технологии.

Термин «диабетический макулярный отек» или «DME» был бы легко понятным для квалифицированного специалиста, и включает все типы DME. Термин DME может быть использован взаимозаменяемо с термином «центральный DME» (сiDME). «Отек» также

может быть назван как «Oedema», и везде могут быть взаимозаменяемо использованы оба термина.

Термин «сниженная острота зрения» охватывает любое медицинское состояние, симптомы которого проявляются в ослаблении остроты зрения. Например, указанная сниженная острота зрения может быть измерена Максимальной Остротой Зрения с Коррекцией (BCVA) при Изучении Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии. Примеры состояний с симптомами сниженной остроты зрения включают диабетический макулярный отек, диабетическую ретинопатию, проницаемость сосудистой системы сетчатки, связанную с диабетической ретинопатией, окклюзию сосудов сетчатки, диабет, дегенерацию желтого пятна и неврит.

Как используемый здесь, ряд характеристических показателей может быть использован для оценки симптомов DME или сниженной остроты зрения. Например, острота зрения, которая может быть оценена как Максимальная Острота Зрения с Коррекцией (BCVA), измеренная с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS), значения могут показывать DME или сниженную остроту зрения. Наличие DME или сниженной остроты зрения измеряют у пациентов при базисном уровне. Например, BCVA-показатель при ≥ 19 и ≤ 73 знаков в глазу, который подразумевается, может быть симптоматическим в отношении DME или сниженной остроты зрения. В альтернативном варианте, симптоматическим в отношении DME или сниженной остроты зрения может быть BCVA-показатель ≥ 19 и ≤ 55 знаков.

«Ранние стадии DME» могут быть определены пациентами, которые, при базисном уровне, имеют BCVA-показатель ≥ 56 и ≤ 73 . Это также может быть названо взаимозаменяемо с «ранним проявлением DME». «Ранние стадии снижения остроты зрения» могут быть определены пациентами, которые, при базисном уровне, имеют BCVA-показатель ≥ 56 и ≤ 73 . Это также может быть названо взаимозаменяемо с «ранним проявлением сниженной остроты зрения».

«Соединение Формулы А», как здесь применяемое, следует понимать как подразумевающее «соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват».

Термин «базисный уровень» при ссылке на любое измерение значения имеет отношение к измерению этого значения до того, как было начато любое лечение.

Термин «мкг» означает измерение микрограммов, и может быть использован взаимозаменяемо с сокращением «ug».

Термин «частота приема» имеет отношение к числу доз, принятых в единицу периода времени. Поэтому сниженная или низкая частота приема подразумевает любое из:

- меньшего числа доз в тот же данный период времени;
- того же числа доз в более длительный период времени;
- меньшего числа доз в более длительный период времени.

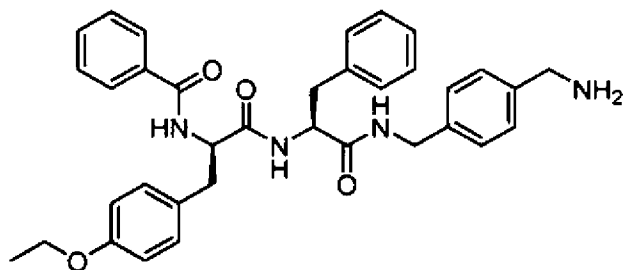
Термин «доза» может быть использован взаимозаменяемо с любой ссылкой на «интравитреальное введение», которое, например, может подразумевать интравитреальную

инъекцию.

Как используемые здесь, показатели остроты зрения измерены как Максимальная Острота Зрения с Коррекцией (BCVA) с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS). Методика измерения BCVA с использованием ETDRS-таблицы описана в издании *Ophthalmology* 1991; 98:741-756, со ссылкой на авторов Ferris F.L. III и др. «*New visual acuity charts for clinical research*», Am. J. Ophthalmol., 1982; том 94: стр.91-96.

ПРИМЕРНЫЕ ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

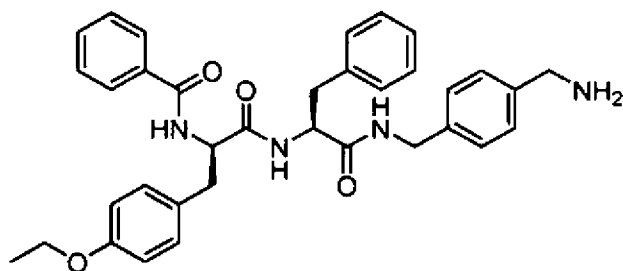
1. Способ лечения диабетического макулярного отека (DME), включающий: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

2. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении диабетического макулярного отека (DME), включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,

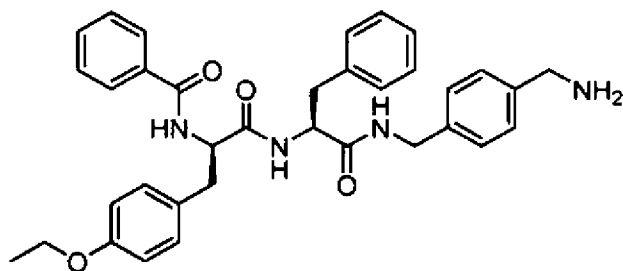


Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

3. Применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в приготовлении лекарственного средства для лечения диабетического макулярного отека (DME), включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор,

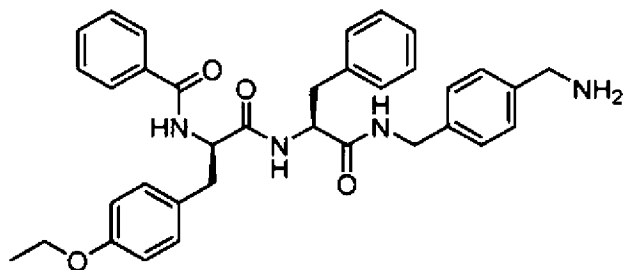
включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

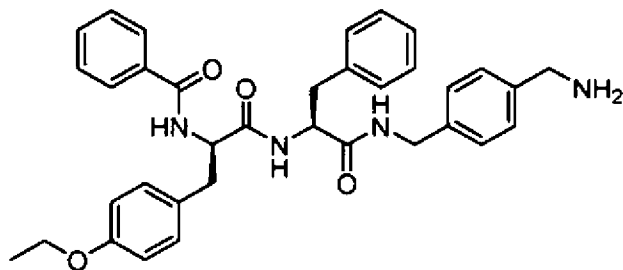
4. Способ лечения сниженной остроты зрения, включающий: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

5. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении сниженной остроты зрения, включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,

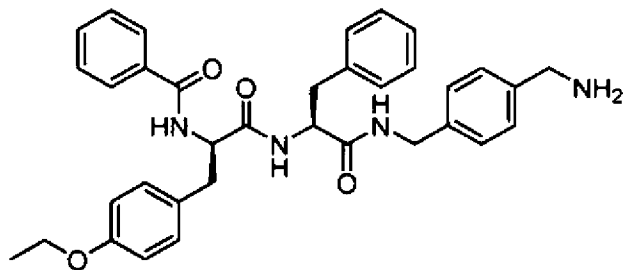


Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

6. Применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в приготовлении лекарственного средства для лечения сниженной остроты зрения, включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем

фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

7. Способ согласно любому из вариантов 1 или 4 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2 или 5 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3 или 6 осуществления,

причем фармацевтическая композиция представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват).

8. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7 осуществления,

причем интравитреальное введение включает интравитреальную инъекцию.

9. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-8 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-8 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-8 осуществления,

причем фармацевтическую композицию вводят интравитреально по меньшей мере в один глаз пациента.

10. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-9 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-9 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-9 осуществления,

причем фармацевтическую композицию вводят интравитреально в оба глаза пациента.

11. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-10 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-10 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-10 осуществления,

причем раствор дополнительно включает по меньшей мере один неионный регулятор тоничности.

12. Способ согласно варианту 11 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 11 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 11 осуществления,

причем по меньшей мере один неионный регулятор тоничности представляет собой трегалозу.

13. Способ согласно варианту 12 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 12 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 12 осуществления,

причем трегалоза представлена как дигидрат трегалозы.

14. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-13 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-13 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-13 осуществления,

причем раствор дополнительно включает гистидин.

15. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-14 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-14 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-14 осуществления,

причем фармацевтическая композиция включает водный раствор соединения А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), гистидина и дигидрата трегалозы.

16. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-15 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-15 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-15 осуществления,

причем фармацевтическая композиция имеет значение pH от около 2 до около 10, предпочтительно от около 5 до около 7,5, предпочтительно от около 5,3 до около 6, и предпочтительно от около 5,4 до около 5,8.

17. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-16 осуществления, соединение

Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-16 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-16 осуществления,

причем фармацевтическая композиция имеет значение рН около 5,5.

18. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-17 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-17 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-17 осуществления,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 10 мкг/мл и около 300 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

19. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-18 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-18 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-18 осуществления,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 10 мкг/мл и около 250 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

20. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-19 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-19 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-19 осуществления,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 10 мкг/мл и около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

21. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-20 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-20 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-20 осуществления,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 20 мкг/мл и около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения

согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-21 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-21 осуществления,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

32. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-31 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-31 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-31 осуществления,

причем вводят от около 10 мкл до около 100 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

33. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-32 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-32 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-32 осуществления,

причем вводят от около 25 мкл до около 100 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

34. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-33 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-33 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-33 осуществления,

причем вводят от около 50 мкл до около 100 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

35. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-34 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-34 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-34 осуществления,

причем вводят от около 50 мкл до около 60 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

36. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-34 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-34 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-34 осуществления,

причем вводят от около 60 мкл до около 70 мкл раствора на одно интравитреальное

43. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, 7-34 или 37-38 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, 7-34 или 37-38 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, 7-34 или 37-38 осуществления,

причем вводят около 80 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

44. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, 7-34 или 38-39 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, 7-34 или 38-39 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, 7-34 или 38-39 осуществления,

причем вводят около 90 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

45. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, 7-34 или 39-40 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, 7-34 или 39-40 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, 7-34 или 39-40 осуществления,

причем вводят около 100 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

46. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-45 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-45 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-45 осуществления,

причем перед введением соединения Формулы А пациент имеет базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA) между 19 и 73 знаками по меньшей мере в одном глазу, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

47. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-46 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-46 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-46 осуществления,

причем пациент находится на ранних стадиях DME или снижения остроты зрения.

48. Способ согласно варианту 47 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 47 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 47 осуществления,

причем пациент на ранних стадиях DME или снижения остроты зрения определяется как имеющий базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA), перед введением соединения Формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере в одном глазу, по

измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

49. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-48 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-48 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-48 осуществления,

причем лечение представляет собой монотерапию для DME или снижения остроты зрения.

50. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-49 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-49 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-49 осуществления, причем анти-VEGF-лечение выбирают из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба

51. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-50 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-50 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-50 осуществления,

причем анти-VEGF представляет собой афлиберцепт (Eylea®).

52. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-50 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-50 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-50 осуществления,

причем пациент получал анти-VEGF-лечение в течение не более, чем за 36 месяцев до начала лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом).

53. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-52 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-52 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-52 осуществления,

причем пациент получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом).

54. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-53 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-53 осуществления, или применение соединения

Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-53 осуществления,

причем пациент не получает анти-VEGF-лечение одновременно с введением соединения Формулы А.

55. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-54 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-54 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-54 осуществления,

причем лечение назначают на протяжении периода времени по меньшей мере около 12 недель.

56. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-55 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-55 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-55 осуществления,

причем лечение назначают с первой частотой приема на протяжении первого периода времени, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

57. Способ согласно варианту 56 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 56 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 56 осуществления,

причем первый период времени является более длительным, чем около 8 недель.

58. Способ согласно любому из вариантов 56-57 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-57 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-57 осуществления,

причем первый период времени является более длительным, чем около 12 недель.

59. Способ согласно любому из вариантов 56-57 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-57 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-57 осуществления,

причем первый период времени имеет длительность между около 10 неделями и около 12 неделями.

60. Способ согласно любому из вариантов 56-59 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-59 осуществления, или применение соединения Формулы

А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-59 осуществления,

причем первый период времени имеет длительность около 12 недель.

61. Способ согласно любому из вариантов 56-60 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-60 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-60 осуществления,

причем первая частота приема составляет величину между около одним приемом каждые три недели и около одним приемом каждые пять недель.

62. Способ согласно варианту 61 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 61 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 61 осуществления,

причем первая частота приема составляет примерно однократно каждые четыре недели.

63. Способ согласно любому из вариантов 56-62 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-62 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-62 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность более, чем около 8 недель.

64. Способ согласно любому из вариантов 56-63 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-63 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-63 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность более, чем около 12 недель.

65. Способ согласно любому из вариантов 56-64 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-64 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-64 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность более, чем около 16 недель.

66. Способ согласно любому из вариантов 56-63 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-63 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-63 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность между около 8 неделями и около

12 неделями.

67. Способ согласно любому из вариантов 56-63 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-63 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-63 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность около 12 недель.

68. Способ согласно любому из вариантов 56-67 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-67 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-67 осуществления,

причем вторая частота приема является более низкой, чем примерно однократно каждые шесть недель.

69. Способ согласно любому из вариантов 56-68 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-68 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-68 осуществления,

причем вторая частота приема является более низкой, чем примерно однократно каждые восемь недель.

70. Способ согласно любому из вариантов 56-69 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 56-69 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 56-69 осуществления,

причем вторая частота приема является более низкой, чем примерно однократно каждые двенадцать недель.

71. Способ согласно любому из вариантов 1, 4 или 7-55 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5 или 7-55 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6 или 7-55 осуществления,

причем лечение назначают между примерно однократно каждые 4 недели и однократно каждые 12 недель.

72. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, 7-55 или 71 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, 7-55 или 71 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, 7-55 или 71 осуществления,

причем лечение назначают примерно однократно каждые 4 недели.

73. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, 7-55 или 71 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, 7-55 или 71 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, 7-55 или 71 осуществления,

причем лечение назначают примерно однократно каждые 8 недель.

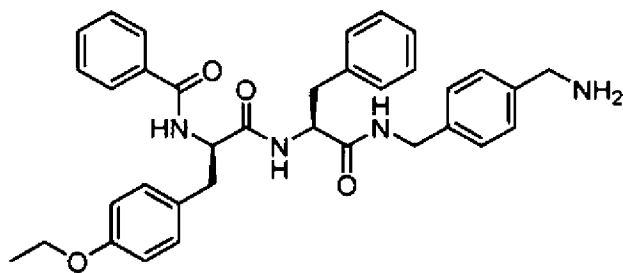
74. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, 7-55 или 71 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, 7-55 или 71 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, 7-55 или 71 осуществления,

причем лечение назначают примерно однократно каждые 12 недель.

75. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, 7-55 или 71-74 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, 7-55 или 71-74 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, 7-55 или 71-74 осуществления,

причем лечение назначают примерно регулярно в течение жизни.

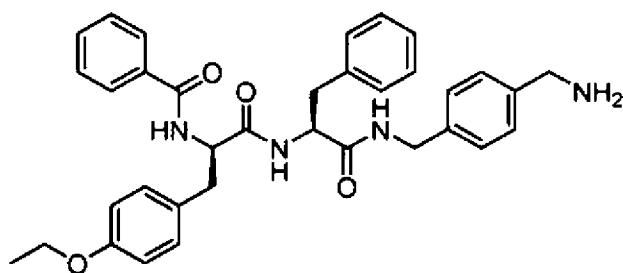
76. Способ лечения диабетического макулярного отека (DME), включающий: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях DME.

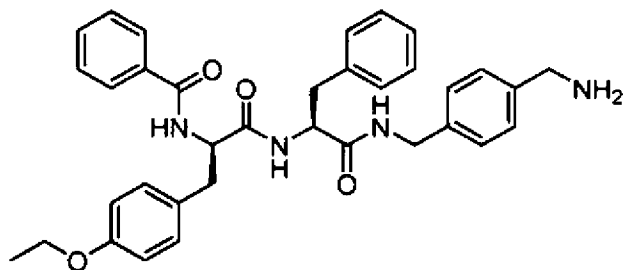
77. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении диабетического макулярного отека (DME), включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях DME.

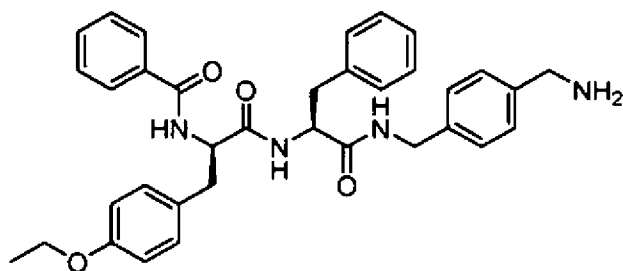
78. Применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в приготовлении лекарственного средства для лечения диабетического макулярного отека (DME), включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях DME.

79. Способ лечения сниженной остроты зрения, включающий: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,

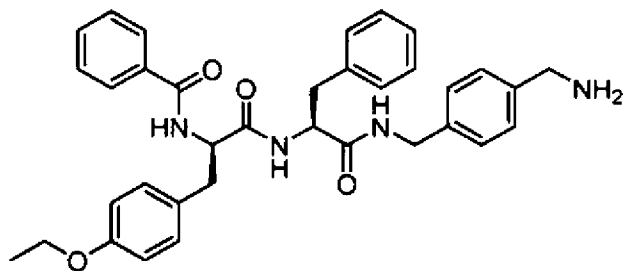


Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях снижения остроты зрения.

80. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении сниженной остроты зрения, включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его

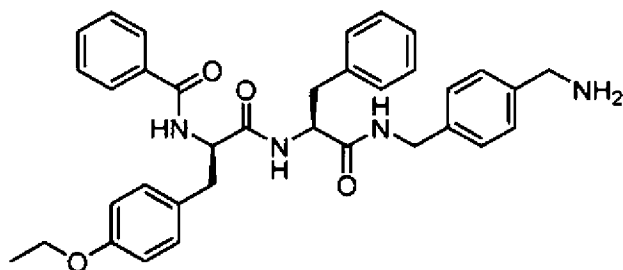
фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях снижения остроты зрения.

81. Применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в приготовлении лекарственного средства для лечения сниженной остроты зрения, включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях снижения остроты зрения.

82. Способ согласно любому из вариантов 76 или 79 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77 или 80 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78 или 81 осуществления,

причем пациент на ранних стадиях DME или снижения остроты зрения определяется как имеющий базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA), перед введением соединения Формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере в одном глазу, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

83. Способ согласно любому из вариантов 76 или 79 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77 или 80 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78 или 81 осуществления,

причем пациент на ранних стадиях DME или снижения остроты зрения определяется

как имеющий базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA), перед введением соединения Формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере в одном глазу, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

84. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-83 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-83 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-83 осуществления,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 10 мкг/мл и около 300 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

85. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-84 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-84 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-84 осуществления,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 10 мкг/мл и около 250 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

86. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-85 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-85 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-85 осуществления,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 10 мкг/мл и около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

87. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-86 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-86 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-86 осуществления,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 20 мкг/мл и около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-99 или 103-104 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-99 или 103-104 осуществления,

причем вводят около 90 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

110. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-99 или 104 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-99 или 104 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-99 или 104 осуществления,

причем вводят около 100 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

111. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-110 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-110 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-110 осуществления,

причем раствор дополнительно включает по меньшей мере один неионный регулятор тоничности.

112. Способ согласно варианту 111 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 111 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 111 осуществления,

причем по меньшей мере один неионный регулятор тоничности представляет собой трегалозу.

113. Способ согласно варианту 112 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 112 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 112 осуществления,

причем трегалоза представлена как дигидрат трегалозы.

114. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-113 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-113 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-113 осуществления,

причем раствор дополнительно включает гистидин.

115. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-114 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-114 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-114 осуществления,

причем фармацевтическая композиция включает водный раствор соединения А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), гистидина и дигидрата трегалозы.

116. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-115 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-115 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-115 осуществления,

причем фармацевтическая композиция имеет значение рН от около 2 до около 10, предпочтительно от около 5 до около 7,5, предпочтительно от около 5,3 до около 6, и предпочтительно от около 5,4 до около 5,8.

117. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-116 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-116 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-116 осуществления,

причем фармацевтическая композиция имеет значение рН около 5,5.

118. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-117 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-117 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-117 осуществления,

причем лечение представляет собой монотерапию для DME или снижения остроты зрения.

119. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-118 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-118 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-118 осуществления, причем пациент ранее получал анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

120. Способ согласно варианту 119 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 119 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 119 осуществления,

причем анти-VEGF-лечение выбирают из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба.

121. Способ согласно любому из вариантов 119-120 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 119-120 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 119-120 осуществления,

причем анти-VEGF представляет собой афлиберцепт (Eylea®).

122. Способ согласно любому из вариантов 119-121 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 119-121 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 119-121 осуществления,

причем пациент получал анти-VEGF-лечение в течение не более, чем за 36 месяцев до начала лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом).

123. Способ согласно любому из вариантов 119-122 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 119-122 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 119-122 осуществления,

причем пациент получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом).

124. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-123 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-123 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-123 осуществления,

причем пациент не получает анти-VEGF-лечение одновременно с введением соединения Формулы А.

125. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-124 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-124 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-124 осуществления,

причем лечение назначают на протяжении периода времени по меньшей мере около 12 недель.

126. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-125 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-125 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-125 осуществления,

причем лечение назначают с первой частотой приема на протяжении первого периода времени, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

127. Способ согласно варианту 126 осуществления, соединение Формулы А (или его

фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 126 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 126 осуществления,

причем первый период времени является более длительным, чем около 8 недель.

128. Способ согласно любому из вариантов 126-127 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-127 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-127 осуществления,

причем первый период времени является более длительным, чем около 12 недель.

129. Способ согласно любому из вариантов 126-127 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-127 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-127 осуществления,

причем первый период времени имеет длительность между около 10 неделями и около 12 неделями.

130. Способ согласно любому из вариантов 126-129 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-129 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-129 осуществления,

причем первый период времени имеет длительность около 12 недель.

131. Способ согласно любому из вариантов 126-130 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-130 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-130 осуществления,

причем первая частота приема составляет величину между около одним приемом каждые три недели и около одним приемом каждые пять недель.

132. Способ согласно варианту 131 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 131 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 131 осуществления,

причем первая частота приема составляет примерно однократно каждые четыре недели.

133. Способ согласно любому из вариантов 126-132 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-132 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому

из вариантов 126-132 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность более, чем около 8 недель.

134. Способ согласно любому из вариантов 126-133 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-133 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-133 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность более, чем около 12 недель.

135. Способ согласно любому из вариантов 126-134 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-134 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-134 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность более, чем около 16 недель.

136. Способ согласно любому из вариантов 126-133 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-133 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-133 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность между около 8 неделями и около 12 неделями.

137. Способ согласно любому из вариантов 126-133 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-133 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-133 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность около 12 недель.

138. Способ согласно любому из вариантов 126-137 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-137 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-137 осуществления,

причем вторая частота приема является более низкой, чем примерно однократно каждые шесть недель.

139. Способ согласно любому из вариантов 126-138 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-138 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-138 осуществления,

причем вторая частота приема является более низкой, чем примерно однократно

каждые восемь недель.

140. Способ согласно любому из вариантов 126-139 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 126-139 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 126-139 осуществления,

причем вторая частота приема является более низкой, чем примерно однократно каждые двенадцать недель.

141. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-125 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-125 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-125 осуществления,

причем лечение назначают между примерно однократно каждые 4 недели и однократно каждые 12 недель.

142. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-125 или 141 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-125 или 141 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-125 или 141 осуществления,

причем лечение назначают примерно однократно каждые 4 недели.

143. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-125 или 141 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-125 или 141 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-125 или 141 осуществления,

причем лечение назначают примерно однократно каждые 8 недель.

144. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-125 или 141 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-125 или 141 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-125 или 141 осуществления,

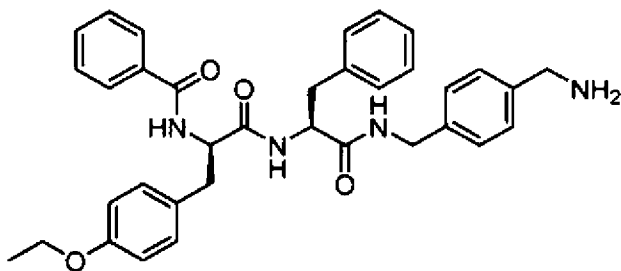
причем лечение назначают примерно однократно каждые 12 недель.

145. Способ согласно любому из вариантов 76, 79 или 82-125 или 141-144 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 77, 80 или 82-125 или 141-144 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически

приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 78, 81 или 82-125 или 141-144 осуществления,

причем лечение назначают примерно регулярно в течение жизни.

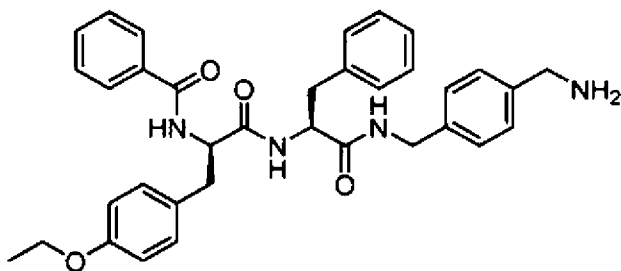
146. Способ лечения диабетического макулярного отека (DME), включающий: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

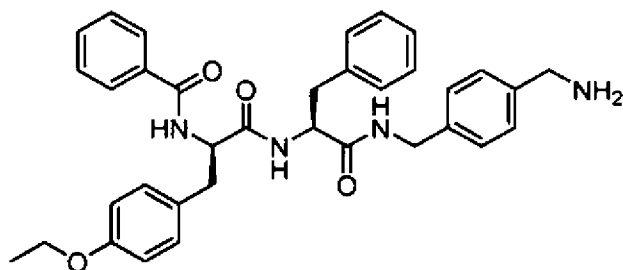
147. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении диабетического макулярного отека (DME), включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

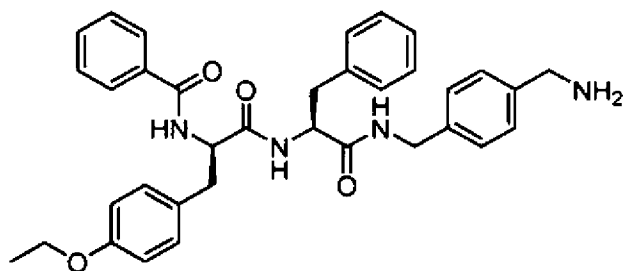
148. Применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в приготовлении лекарственного средства для лечения диабетического макулярного отека (DME), включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

149. Способ лечения сниженной остроты зрения, включающий: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,

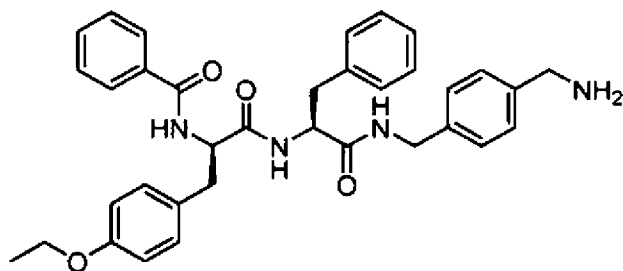


Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

150. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении сниженной остроты зрения, включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая

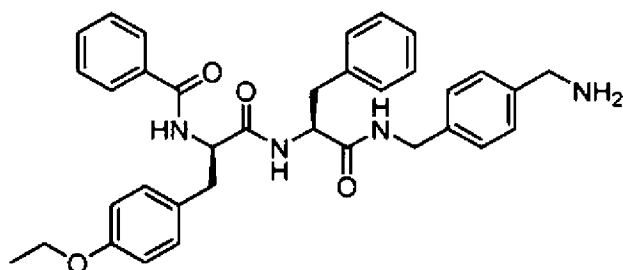
композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

151. Применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) в приготовлении лекарственного средства для лечения сниженной остроты зрения, включающего: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

152. Способ согласно любому из вариантов 146 или 149 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147 или 150 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148 или 151 осуществления,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первом периоде времени составляет между около 60 мкг/мл и около 300 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

153. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152 осуществления,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первом периоде времени составляет между около 60 мкг/мл и около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

154. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-153 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-153 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-153 осуществления,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первом периоде времени составляет между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

155. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-154 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-154 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-154 осуществления,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первом периоде времени составляет около 60 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

156. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-154 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-154 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-154 осуществления,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первом периоде времени составляет около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

157. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-153 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-153 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-153 осуществления,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первом периоде времени составляет около 120 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

158. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-153 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-153 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-153 осуществления,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении в первом периоде времени составляет около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

159. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-158 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-158 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-158 осуществления,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во втором периоде времени составляет между около 10 мкг/мл и около 300 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

160. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-159 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-159 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-159 осуществления,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во втором периоде времени составляет около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

170. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-164 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-164 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-164 осуществления,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во втором периоде времени составляет около 120 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

171. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-162 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-162 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-162 осуществления,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении во втором периоде времени составляет около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

172. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-171 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-171 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-171 осуществления,

причем вводят от около 100 мкл до около 100 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

173. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-172 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-172 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-172 осуществления,

причем вводят от около 25 мкл до около 100 мкл раствора на одно интравитреальное введение.

174. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-173 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-173 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или

применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-185 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-185 осуществления,

причем перед введением соединения Формулы А пациент имеет базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA) между 19 и 73 знаками по меньшей мере в одном глазу, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

187. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-186 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-186 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-186 осуществления,

причем пациент находится на ранних стадиях DME или снижения остроты зрения.

188. Способ согласно варианту 187 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 187 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 187 осуществления,

причем пациент на ранних стадиях DME или снижения остроты зрения определяется как имеющий базисный уровень показателя остроты зрения (BCVA), перед введением соединения Формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере в одном глазу, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

189. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-188 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-188 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-188 осуществления,

причем первый период времени имеет длительность более, чем около 8 недель.

190. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-189 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-189 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-189 осуществления,

причем первый период времени имеет длительность более, чем около 12 недель.

191. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-189 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-189 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-189 осуществления,

причем первый период времени составляет между около 10 неделями и около 12

неделями.

192. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-189 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-189 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-189 осуществления,

причем первый период времени составляет около 12 недель.

193. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-192 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-192 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-192 осуществления,

причем первая частота приема составляет величину между примерно одним приемом каждые три недели и примерно одним приемом каждые пять недель.

194. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-193 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-193 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-193 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность более, чем около 8 недель.

195. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-194 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-194 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-194 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность более, чем около 12 недель.

196. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-195 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-195 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-195 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность более, чем около 16 недель.

197. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-194 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-194 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-194 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность между около 8 неделями и около 12 неделями.

198. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-194 осуществления,

соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-194 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-194 осуществления,

причем второй период времени имеет длительность около 12 недель.

199. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-198 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-198 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-198 осуществления,

причем вторая частота приема является более низкой, чем примерно однократно каждые шесть недель.

200. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-199 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-199 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-199 осуществления,

причем вторая частота приема является более низкой, чем примерно однократно каждые восемь недель.

201. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-200 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-200 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-200 осуществления,

причем вторая частота приема является более низкой, чем примерно однократно каждые двенадцать недель.

202. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-201 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-201 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-201 осуществления,

причем раствор дополнительно включает по меньшей мере один неионный регулятор тоничности.

203. Способ согласно варианту 202 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 202 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 202 осуществления,

причем по меньшей мере один неионный регулятор тоничности представляет собой трегалозу.

204. Способ согласно варианту 203 осуществления, соединение Формулы А (или его

фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 203 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 203 осуществления,

причем трегалоза представлена как дигидрат трегалозы.

205. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-204 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-204 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-204 осуществления,

причем раствор дополнительно включает гистидин.

206. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-205 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-205 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-205 осуществления,

причем фармацевтическая композиция включает водный раствор соединения А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), гистидина и дигидрата трегалозы.

207. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-206 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-206 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-206 осуществления,

причем фармацевтическая композиция имеет значение рН от около 2 до около 10, предпочтительно от около 5 до около 7,5, предпочтительно от около 5,3 до около 6, и предпочтительно от около 5,4 до около 5,8.

208. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-207 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-207 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-207 осуществления,

причем фармацевтическая композиция имеет значение рН около 5,5.

209. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-208 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-208 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-208 осуществления,

причем лечение представляет собой монотерапию для DME или снижения остроты зрения.

210. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-209 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для

применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-209 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-209 осуществления, причем пациент ранее получал анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

211. Способ согласно варианту 210 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 210 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 210 осуществления,

причем анти-VEGF-лечение выбирают из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба.

212. Способ согласно любому из вариантов 210-211 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 210-211 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 210-211 осуществления,

причем анти-VEGF представляет собой афлиберцепт (Eylea®).

213. Способ согласно любому из вариантов 210-212 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 210-212 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 210-212 осуществления,

причем пациент получал анти-VEGF-лечение в течение не более, чем за 36 месяцев до начала лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом).

214. Способ согласно любому из вариантов 210-213 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 210-213 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 210-213 осуществления,

причем пациент получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом).

215. Способ согласно любому из вариантов 146, 149 или 152-215 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 147, 150 или 152-215 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 148, 151 или 152-215 осуществления,

причем пациент не получает анти-VEGF-лечение одновременно с введением соединения Формулы А.

216. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, 7-75, 119-123, или 210-214

осуществления; или любому из вариантов 124-145 осуществления, когда зависит от любого из вариантов 119-123 осуществления; или варианту 215 осуществления, когда зависит от любого из вариантов 119-123 осуществления;

соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, 7-75, 119-123, или 210-214 осуществления; или любому из вариантов 124-145 осуществления, когда зависит от любого из вариантов 119-123 осуществления; или варианту 215 осуществления, когда зависит от любого из вариантов 119-123 осуществления; или

применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, 7-75, 119-123, или 210-214 осуществления; или любому из вариантов 124-145 осуществления, когда зависит от любого из вариантов 119-123 осуществления; или варианту 215 осуществления, когда зависит от любого из вариантов 119-123 осуществления;

причем предшествующее анти-VEGF-лечение было назначено для лечения сниженной остроты зрения или DME.

217. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, 7-75, 76, 79, 82-145, 146, 149 или 152-216 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, 7-75, 77, 80, 82-145, 147, 150 или 152-216 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, 7-75, 78-81, 82-145, 148, 151 или 152-216 осуществления,

причем лечение с использованием раствора, включающего соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), замедляет прогрессирование снижения остроты зрения или DME.

218. Способ согласно любому из вариантов 1, 4, или 7-53, осуществления, любому из вариантов 55-75 осуществления, когда не зависит от варианта 54 осуществления, любому из вариантов 76, 79 или 82-123 осуществления, любому из вариантов 125-145 осуществления, когда не зависит от варианта 124 осуществления, любому из вариантов 146, 149, или 152-214 осуществления, или любому из вариантов 216 или 217 осуществления, когда не зависит от любого из вариантов 54, 124 или 125 осуществления, или

соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 2, 5, или 7-53 осуществления, любому из вариантов 55-75 осуществления, когда не зависит от варианта 54 осуществления, любому из вариантов 77, 80 или 82-123 осуществления, любому из вариантов 125-145 осуществления, когда не зависит от варианта 124 осуществления, любому из вариантов 147, 150 или 152-214 осуществления, или любому из вариантов 216 или 217 осуществления, когда не зависит от любого из вариантов 54, 124 или 215 осуществления, или

применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 3, 6, или 7-53 осуществления, любому из вариантов 55-75 осуществления, когда не зависит от варианта 54 осуществления, любому

из вариантов 78, 81 или 82-123 осуществления, любому из вариантов 125-145 осуществления, когда не зависит от варианта 124 осуществления, любому из вариантов 148, 151 или 152-214, или любому из вариантов 216 или 217 осуществления, когда не зависит от любого из вариантов 54, 124 или 215 осуществления,

причем пациент получает анти-VEGF-лечение в комбинации с введением соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата).

219. Способ согласно варианту 218 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 218 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 218 осуществления,

причем анти-VEGF-лечение, получаемое в комбинации, предусматривает введение в такой же фармацевтической композиции, как соединение формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват).

220. Способ согласно варианту 218 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 218 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 218 осуществления,

причем анти-VEGF-лечение, получаемое в комбинации, предусматривает введение иной фармацевтической композиции, нежели соединение формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват).

221. Способ согласно варианту 220 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно варианту 220 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно варианту 220 осуществления,

причем иные фармацевтические композиции вводят по отдельности, последовательно или одновременно.

222. Способ согласно любому из вариантов 218-221 осуществления, соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват), для применения согласно любому из вариантов 218-221 осуществления, или применение соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) согласно любому из вариантов 218-221 осуществления,

причем анти-VEGF-лечение, получаемое в комбинации, выбирают из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1 представляет графическое изображение изменения BCVA-знаков относительно плацебо-процедуры со временем для 3 мкг соединения Формулы А, и 6 мкг соединения Формулы А; и

Фигура 2 представляет графическое изображение изменения BCVA-знаков относительно плацебо-процедуры со временем для ранней стадии сравнительно со всеми субъектами при дозе 6 мкг соединения Формулы А.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее изобретение иллюстрировано нижеследующими примерами. Будет понятно, что примеры предназначены только для целей иллюстрирования, и не предполагаются ограничивающими изобретение, как описанное выше. Модификация конкретной подробности может быть сделана без выхода за пределы области изобретения. В нижеследующих примерах использованы следующие сокращения и определения:

AE	Неблагоприятное событие
ANCOVA	Анализ ковариансы
Aq	Водный раствор
ASNV	Неоваскуляризация переднего сегмента
BCVA	Лучшая скорректированная острота зрения
BMI	Индекс массы тела
BP	Кровяное давление
C1-INH	Ингибитор C1-эстеразы
ciDME	Центральный диабетический макулярный отек
CIRC	Центральная служба анализа изображений
CST	Толщина центральной подскладки сетчатки
DBP	Диастолическое давление крови
DRSS	Шкала тяжести диабетической ретинопатии
DM	Сахарный диабет
DME	Диабетический макулярный отек
DRL	Список литературы по лекарствам
ED	Раннее прерывание лечения
ETDRS	Изучение раннего лечения диабетической ретинопатии
FAS	Популяция полного анализа
FE	Парный глаз
GCP	Надлежащая клиническая практика
HgA1c	Гликозилированный гемоглобин
HMWK	Высокомолекулярный кининоген
Hrs	Часов
IB	Брошюра исследователя
ICF	Форма информированного согласия
IEC	Независимый комитет по вопросам этики
IOP	Внутриглазное давление
IPA	Изопропанол

IRB	Институтский наблюдательный совет
IRT	Технология интерактивного отклика
ITT	Выборка «все пациенты»
IVT	Интравитреальное введение
LOCF	Перенос данных последнего наблюдения
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MedDRA	Медицинский словарь по регуляторной деятельности
MeOH	Метанол
Min	Минут
NOAEL	Уровень отсутствия проявления нежелательных явлений
NSAID	Нестероидный противовоспалительный препарат
OCT	Оптическая когерентная томография
PDR	Пролиферативная диабетическая ретинопатия
Ph	Фенил
PKal	Плазменный калликреин
PPS	Выборка пациентов по протоколу
PR	Частота пульса
QS	Сколько потребуется (достаточное количество)
RRT	Относительное время удерживания
rt	Комнатная температура
RVP	Проницаемость сосудистой системы сетчатки
SAE	Серьезное неблагоприятное событие
SAF	Защитный комплект
SAP	План статистического анализа
SBP	Систолическое давление крови
SD-OCT	Спектральная оптическая когерентная томография
SD	Стандартное отклонение
SE	Исследуемый глаз
SUSAR	Подозрение на неожиданную серьезную побочную реакцию
SWFI	Стерильная вода для инъекций
TEAE	Неблагоприятное событие во время лечения
US	Соединенные Штаты
VA	Острота зрения

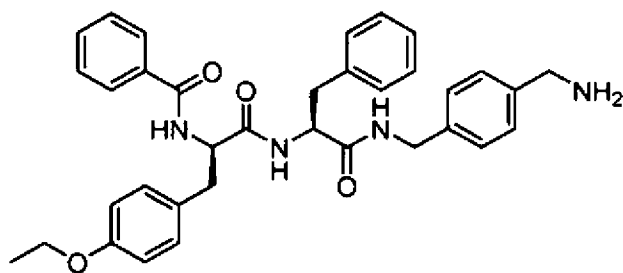
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов
WHO	Всемирная организация здравоохранения

Осмоляльность была определена с использованием калиброванного осмометра в соответствии с USP<785> (снижение температуры застывания). (Смотри United States Pharmacopeia (USP) 37, NF 32).

Дисперсный материал в фармацевтических композициях был измерен с использованием испытания с подсчетом частиц под микроскопом, описанным в USP <789> (Particulate matter in ophthalmic solutions) (Смотри United States Pharmacopeia (USP) 37, NF 32).

Примеры синтеза

Соединение Формулы А может быть получено согласно способу, описанному в работе авторов Evans и др. («Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein», WO2013/005045). Гидрохлорид *N*-[(*R*)-1-[(*S*)-1-(4-аминометил-бензилкарбамоил)-2-фенилэтилкарбамоил]-2-(4-этоксифенил)этил]бензамида, солянокислая соль соединения Формулы А, может быть получен с использованием способов, раскрытых в патентном документе WO2014/006414. Структура соединения Формулы А показана ниже:



Формула А

Твердые формы и концентрации

Концентрации и уровни дозирования, определенные ниже в примерах, приведены в расчете на количество свободного основания соединения Формулы А.

Как намечено ниже, соединение Формулы А получают как растворную композицию. Поэтому при получении растворной композиции может быть использована любая твердая форма соединения Формулы А.

Было бы без труда понятно, что изобретение не ограничивается применением конкретных твердых форм, и другие твердые формы также могут быть использованы для получения растворной композиции соединения Формулы А.

Препаративные составы растворных композиций с 10, 30, 100 и 300 мкг/мл соединения Формулы А

Получают буферный раствор с 9,8% по весу трегалозы и 2 мМ гистидина растворением L-гистидина (1,09 г) и дигидрата трегалозы (356,7 г) в SWFI (3270 г) при перемешивании. Значение pH буфера при необходимости корректируют с использованием 1,0 н. раствора HCl, и разбавляют до 3640 г добавлением SWFI с образованием буферного раствора. Соединение Формулы А (0,340 г) растворяют в растворе трегалозо-гистидинового

буфера (2800 г) с использованием высокомощного роторно-статорного смесителя при 40°C в течение достаточного времени для получения визуально прозрачного, бесцветного раствора, приблизительно в течение 15-30 минут. Значение pH раствора при необходимости корректируют с использованием 1,0 н. раствора HCl. Для определения концентрации соединения Формулы А в растворе применяют метод HPLC (высокоэффективной жидкостной хроматографии), и раствор при необходимости разбавляют раствором трегалозо-гистидинового буфера. Полученную растворную композицию соединения Формулы А со 100 мкг/мл подвергают стерилизации фильтрованием через два стерильных фильтрационных поливинилидендифторидных (PVDF) модуля последовательно в стерильный контейнер из депирогенированного пирексного стекла.

Растворные композиции с 10, 30 и 300 мкг/мл соединения Формулы А были получены аналогично с общим буфером и с вариацией количества соединения Формулы А. Например, при получении растворных композиций использовали 0,104 г соединения Формулы А для получения раствора с 30 мкг/мл, и 0,0363 г соединения Формулы А использовали для получения раствора с 10 мкг/мл.

Таблица 1 ниже представляет аналитические данные и характеристики для растворных композиций с 10, 30, 100 и 300 мкг/мл соединения Формулы А.

Таблица 1: аналитические данные и характеристики для растворных композиций с 10, 30 и 100 и 300 мкг/мл соединения Формулы А

		10 мкг/мл	30 мкг/мл	100 мкг/мл	300 мкг/мл
Внешний вид*		С, С, L, FVP	С, С, L, FVP	С, С, L, FVP	С, С, L, FVP
Образец (%LC)**		108	106	103	107
Чистота (площадь %)		99,9	99,9	100	100
Примеси***		RRT 0,64-0,17%	RRT 0,57-0,11%	ND	ND
рН		5,8	5,5	5,5	5,6
Осмоляльность (мОсмоль/кг)		304	302	303	307
Дисперсн ый	≥10 мкм	0,1	0,1	0,1	0,4
	≥25 мкм	0,0	0,1	0,0	0,15
	≥50 мкм	0,0	0,0	0,0	0,0
Бактериальный эндотоксин (EU/мл)		<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500
Стерильность		Стерильно	Стерильно	Стерильно	Стерильно

*С, С,L, FVP=прозрачная, бесцветная, жидкость, не содержит видимых частиц

**%LC=заявленное содержание, %

***ND=не определено

Растворные композиции с 10, 30, 100 и 300 мкг/мл соединения Формулы А стабильны, когда залиты в прозрачные стеклянные флаконы емкостью 2 мл типа 1, закупоренные пробками из хлорбутилкаучука, как показано данными в Таблице 2.

Таблица 2: данные стабильности растворяемых композиций с 10, 30 и 100 и 300 мкг/мл соединения Формулы А

	10 мкг/мл		30 мкг/мл		100 мкг/мл		300 мкг/мл	
	Первоначальное	36 месяцев при 25°C и 60%-ной RH ⁺	Первоначальное	36 месяцев при 25°C и 60%-ной RH ⁺	Первоначальное	36 месяцев при 25°C и 60%-ной RH ⁺	Первоначальное	36 месяцев при 25°C и 60%-ной RH ⁺
Внешний вид*	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP
Образец (%LC)**	108	109	106	103	103	101	107	106
Чистота (площадь %)	99,9	99,7	99,9	99,9	100	99,8	100	99,9
Примеси***								
RRT 0,32	-	-	-	0,03%	-	-	-	-
RRT 0,56-0,58	-	0,10%	0,11%	0,04%	-	0,04%	-	-
RRT 0,59-0,60	-	0,06%	-	-	-	-	-	-
RRT 0,63-0,65	0,17%	0,05%	-	-	-	-	-	-
RRT 0,69	-	0,05%	-	0,07%	-	0,06%	-	0,06%
RRT 0,83	-	-	-	0,03%	-	-	-	-
RRT 1,34	-	0,04%	-	-	-	0,06%	-	0,04%
RRT 1,39	-	-	-	-	-	0,04%	-	0,03%
pH	5,8	5,9	5,5	5,6	5,5	5,6	5,6	5,7
Осмоляльность	304	307	302	307	303	305	307	308

(мОсмоль/кг)									
Дисперсный материал/мл	≥10 мкм	0,1	0,25	0,1	0,25	0,1	0,2	0,4	0,6
	≥25 мкм	0,0	0,2	0,1	0,2	0,0	0,2	0,15	0,55
	≥50 мкм	0,0	0,1	0,0	0,15	0,0	0,15	0,0	0,35
Бактериальный эндотоксин (EU/мл)		<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500
Стерильность		Стери-льно	Стери-льно	Стери-льно	Стери-льно	Стери-льно	Стери-льно	Стери-льно	Стери-льно

*C, C,L, FVP=прозрачная, бесцветная, жидкость, не содержит видимых частиц

**%LC=заявленное содержание, %

+RH=относительная влажность

БАЗОВЫЙ ПРИМЕР 2

Препаративные составы растворных композиций с 30, 60 и 200 мкг/мл соединения Формулы А

Получают буферный раствор с 9,8% по весу трегалозы и 2 мМ гистидина растворением моногидрата гидрохлорида L-гистидина (1,33 г), дигидрата трегалозы (407,7 г) и L-гистидина (0,26 г) в SWFI (3536 г) при перемешивании. Добавлением добавочной SWFI доводят вес до 4160 г, и смесь перемешивают. Гидрохлорид *N*-[(R)-1-[(S)-1-(4-аминометил-бензилкарбамоил)-2-фенилэтилкарбамоил]-2-(4-этоксифенил)этил]бензамида (солянокислую соль соединения Формулы А) растворяют в растворе трегалозо-гистидинового буфера (2080 г) с использованием высокомоощного роторно-статорного смесителя при 50°C в течение достаточного времени для получения визуально прозрачного, бесцветного раствора, приблизительно в течение 15-30 минут. Значение pH раствора при необходимости корректируют с использованием 1,0 н. раствора HCl. Для определения концентрации соединения Формулы А в растворе применяют метод HPLC, и раствор при необходимости разбавляют раствором трегалозо-гистидинового буфера. Полученную растворную композицию соединения Формулы А со 30 мкг/мл подвергают стерилизации фильтрованием через два стерильных фильтрационных PVDF-модуля последовательно в стерильный контейнер из депирогенированного пирексного стекла.

Растворную композицию с 60 мкг/мл соединения Формулы А получили аналогично с общим буфером и, вместо этого, с 0,131 г соединения Формулы А. Растворную композицию с 200 мкг/мл соединения Формулы А получили аналогично с общим буфером и, вместо этого, с 0,436 г соединения Формулы А.

Таблица 3 ниже представляет аналитические данные и характеристики для растворных композиций с 30, 60 и 200 мкг/мл соединения Формулы А.

Таблица 3: аналитические данные и характеристики для растворных композиций с 30, 60 и 200 мкг/мл соединения Формулы А

		30 мкг/мл	60 мкг/мл	200 мкг/мл
Внешний вид*		C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP
Образец (%LC)**		95	95	195
Чистота (площадь %)		99,9	99,8	100,0
Примеси***		RRT 0,57:0,13%	RRT 0,57:0,22%	ND
pH		5,4	5,5	5,7
Осмоляльность (мОсмоль/кг)		307	304	Не испытано
Дисперс ный	≥10 мкм	0,1	0,15	Не испытано
	≥25 мкм	0,1	0,3	Не испытано
	≥50 мкм	0,05	0,15	Не испытано
Бактериальный эндотоксин (EU/мл)		<0,0500	<0,0500	Не испытано
Стерильность		Стерильно	Стерильно	Не испытано

*C, C,L, FVP=прозрачная, бесцветная, жидкость, не содержит видимых частиц

**%LC=заявленное содержание, %

***ND=не определено

**Таблица 4: данные стабильности растворных композиций
с 30, 60 и 200 мкг/мл соединения Формулы А**

		30 мкг/мл		60 мкг/мл		200 мкг/мл	
		Первоначаль но	24 месяца при 25°С и 60%-ной РН ⁺	Первоначальн о	24 месяца при 25°С и 60%- ной РН ⁺	Первоначально	24 месяца при 25°С и 60%-ной РН ⁺
Внешний вид*		С, С, L, FVP	С, С, L, FVP	С, С, L, FVP	С, С, L, FVP	С, С, L, FVP	С, С, L, FVP
Образец (%LC)**		96	94	99	96	98	96
Чистота (площадь %)		100,0	99,9	100,0	99,9	100,0	99,8
Примеси							
RRT 0,56-0,58		-	-	0,06	-	-	0,02
RRT 0,69-0,70		0,04	0,07	-	0,08	-	0,05
RRT 0,94		-	-	-	-	-	0,02
RRT 1,12		-	-	-	-	-	0,03
RRT 1,14		-	-	-	-	-	0,03
RRT 1,33		-	-	-	-	-	0,11
рН		5,5	5,5	5,4	5,5	5,7	5,7
Осмоляльность (мОсмоль/кг)		308	310	306	311	Не испытано	Не испытано
Дисперсн ый материал/	≥10 мкм	0,25	0,25	0,1	0,3	Не испытано	Не испытано
	≥25 мкм	0,15	0,15	0,1	0,25	Не испытано	Не испытано
	≥50 мкм	0,1	0,1	0,05	0,15	Не испытано	Не испытано

Бактериальный эндотоксин (EU/мл)	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	Не испытано	Не испытано
Стерильность	Стерильно	Стерильно	Стерильно	Стерильно	Не испытано	Не испытано

*С, С, L, FVP=прозрачная, бесцветная, жидкость, не содержит видимых частиц

**%LC=заявленное содержание, %

+RH=относительная влажность

ИССЛЕДОВАНИЕ 1:

Исследование - открытое клиническое исследование с однократно нарастающими дозами для изучения безопасности и переносимости соединения Формулы А, вводимого интравитреальной инъекцией пациентам с центральным диабетическим макулярным отеком и сниженным зрением

Основной целью испытаний была оценка локальной и системной безопасности и переносимости с однократно нарастающими дозами, вводимыми интравитреальной инъекцией соединения Формулы А взрослым пациентам мужского и женского пола с центральным диабетическим макулярным отеком.

Вторичными целями были:

- оценка профиля соединения Формулы А в плазме после интравитреальной инъекции взрослым пациентам мужского и женского пола с центральным диабетическим макулярным отеком.

- Оценка фармакодинамического эффекта интравитреальной инъекции соединения Формулы А взрослым пациентам мужского и женского пола с центральным диабетическим макулярным отеком.

Методология:

Часть 1 исследования имела формат однократно нарастающих доз с группами вплоть до 4, с 3 пациентами на группу.

После подписания информированного согласия пациенты были направлены в клинику, где были зарегистрированы скрининговые оценки (1-ое посещение клиники). Когда это было признано приемлемым, пациенты были направлены в клинику, где были зарегистрированы базисные измерения (записанные как День 0, 2-ое посещение клиники). После подтверждения приемлемости и с учетом базисных офтальмологических измерений, проводили однократную интравитреальную инъекцию соединения Формулы А, которое вводили для исследования глаза согласно сетевому протоколу (DRCR.net) Клинического Исследования Диабетической Ретинопатии.

Каждый пациент возвращался в День 1, 7, 14, 28 и 56 для оценки безопасности и офтальмологических измерений. Также проводили фармакодинамическую оценку. В дополнение, пациент сообщался с Центром проведения исследования на 3-ий день (+/- 1 день) по телефону для извещения относительно состояния здоровья пациента и для запроса относительно любых неблагоприятных событий.

Независимый Комитет по мониторингу данных о безопасности пациентов (DSMC) отслеживал ход проведения исследования.

Как только были установлены высшая безопасная и переносимая (или практическая) доза, исследование переходило к Части 2, в которой 5 дополнительных пациентов были подвергнуты лечению при установленных высшей безопасной и переносимой (или практической) дозе согласно такому же протоколу, с такими же процедурами, выполняемыми, как описано для пациентов, зарегистрированных в Части 1.

Основные критерии приемлемости:

Критерии включения

1. Взрослые пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 лет или старше.
2. Подтвержденный диагноз сахарного диабета I или II типа.
3. Лучшая скорректированная острота зрения, с использованием Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS) электронным тестированием остроты зрения (EVA) Лучшая острота зрения с коррекцией по данным исследования раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS), электронное тестирование остроты зрения (EVA) между 20/40 и 20/400 (Snellen-эквивалент) в исследуемом глазу.
4. Острота зрения парного глаза 20/80 или лучше, измеренная, как указано выше, без ожидания требований для антивазкулярного лечения фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) в парном глазу в течение 2 месяцев после введения исследуемого препарата.
5. Наличие центральной DME в исследуемом глазу, по определению методом Гейдельбергской Спектральной Оптической Когерентной Томографии (ОСТ), при толщине центральной подкладки (CST) ≥ 305 мкм у женщин и ≥ 320 мкм у мужчин в изучаемом глазу.
6. Пациенты, которые соответствуют одному из следующих критериев:
 - а. Пациенты, которые ранее не получали анти-VEGF-лечение, и которые, по мнению исследователя, могут по результатам исследования иметь основания для отсрочки анти-VEGF-лечения в течение по меньшей мере 2 месяцев после даты ожидаемого исследования введения препарата.
 - б. Пациенты, которые получают регулярные интравитреальные инъекции анти-VEGF, которые:
 - i. получили по меньшей мере 3 интравитреальных инъекции при анти-VEGF-лечении в течение последних 5 месяцев (введение исследуемого препарата будет по меньшей мере через 6 недель после последнего интравитреального введения анти-VEGF), и
 - ii. по мнению исследователя, могут продолжать анти-VEGF-лечение в исследуемом глазу, отложенное по меньшей мере на 2 месяца после даты ожидаемого введения исследуемого препарата,
 - с. пациенты, которые получали анти-VEGF в прошлом (>3 месяцев до начала исследования), но не получают активного лечения, и которые, по мнению исследователя, могут возобновить анти-VEGF- или альтернативное лечение в исследуемом глазу, отложенное по меньшей мере на 2 месяца после ожидаемого введения исследуемого препарата.
7. Пациенты, для которых, по мнению исследователя, не ожидается необходимость в панретиальной лазерной фотокоагуляции, или в интравитреальных стероидах, или во внутриглазной хирургии в исследуемом глазу, в течение по меньшей мере 2 месяцев после ожидаемого введения исследуемого препарата.
8. Отсутствие предшествующего лечения панретиальной фотокоагуляцией в исследуемом глазу на протяжении предшествующих 3 месяцев (до того, как разрешена

фокальная/сетчатая макулярная фотокоагуляция).

9. Отсутствие предшествующего лечения интравитреальным стероидом в исследуемом глазу на протяжении предшествующих 3 месяцев.

10. Отсутствие предшествующего лечения системными кортикостероидами или системной анти-VEGF терапией в течение предыдущих 3 месяцев.

11. Отсутствие предшествующей витрэктомии в исследуемом глазу.

12. Отсутствие предшествующей внутриглазной хирургии в исследуемом глазу на протяжении предшествующих 3 месяцев.

13. Для женщин в периоде после менопаузы, хирургически стерилизованных, или допускающих применение высокоэффективной контрацепции (высокоэффективные средства контрацепции включают применение 2 из следующих: гормональные контрацептивы (оральный прием, имплант, трансдермальный пластырь, или инъекция) в стабильной дозе в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга, барьерные (презерватив со спермицидом, диафрагма со спермицидом, внутриматочная спираль (IUD, ВМС), пока не истекли 2 месяца после последнего приема исследуемого препарата).

14. Отсутствие глазной болезни в исследуемом глазу, которая, по мнению исследователя, повлияла бы на развитие DME или на реакцию на лечение DME, например, обширные макулярные рубцы, активное воспаление, глазная или периокулярная инфекция, витреомакулярная тракция, или значительная центральная эпиретинальная мембрана, и т.д.

15. Способность и готовность, по мнению исследователя, к исполнению процедур исследования, соблюдению визитов, и получению применимым ОСТ-сканов, в том числе без неожиданных отлучек вне места проведения исследования в ходе исполнения исследования.

16. Электрокардиограмма (ECG, ЭКГ), записанная без признаков клинически значимой патологии, по определению лечащим врачом с надлежащей квалификацией, в частности, QTcF (коррекции при статистической обработке по формуле Fridericia), менее 450 мсек для мужчин и 470 мсек для женщин (будет центральное ЭКГ-считывание).

17. Значения гематологии и биохимических тестов крови и мочи, не показывающие клинически значимого отклонения, по суждению лечащего врача с надлежащей квалификацией.

18. Участник исследования добровольно соглашается участвовать в этом исследовании и подписывает документ Институционального контрольного совета (IRB), разрешая информированное согласие до выполнения любой процедуры.

Критерии исключения

1. Женщины, которые беременны или кормят грудью, или планируют забеременеть в течение процесса исследования.

2. Плохо контролируемый сахарный диабет, как определенный имеющим первоначальное интенсивное лечение инсулином (инсулиновая помпа или многочисленные ежедневные инъекции) в пределах предыдущих 4 месяцев, или планирование проведения этого в последующие 2 месяца, или 2 или более эпизодов диабетического кетоацидоза,

требующих госпитализации в течение предшествующих 6 месяцев.

3. Неконтролируемая гипертензия, определенная как кровяное давление $>180/100$ мм рт.ст.

4. Серьезное сопутствующее заболевание (например, явная печеночная недостаточность, последняя стадия почечной недостаточности (определяемой как текущая или неминуемая необходимость диализа), или симптоматическая сердечная недостаточность), которое может повлиять на способность участника исследования на участие в исследовании, и/или может повлиять на интерпретацию результатов исследования.

5. Участие в исследовательском клиническом исследовании вмешательства в течение 2 месяцев до начала иного исследования, нежели неинвазивная методология или наблюдение, после пробы, в которой лекарственные средства не применялись.

6. История злоупотребления алкоголем и/или наркотиками за последние 2 года.

7. Мужчины, не желающие использовать соответствующие методы контроля над рождаемостью, такие как хирургическая стерилизация или барьерная контрацепция, или мужчины с партнерами репродуктивного возраста, не желающие применять надлежащие методы контроля над рождаемостью, такие как хирургическая стерилизация, гормональное предупреждение беременности (у партнера), внутриматочный контрацептив (у партнера), или метод двойного барьера, в течение всего периода исследования и на протяжении 2 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

8. Прозрачность среды или расширение зрачка неадекватны для получения приемлемого качества ОСТ и/или изображения глазного дна.

9. Пациенты, нанятые Спонсором или находящиеся в любых зависимых отношениях со Спонсором и/или исследователем.

Испытуемый препарат, доза и режим введения

Соединение Формулы А для интравитреальной инъекции.

Однократная интравитреальная инъекция 100 мкл с:

- 1 мкг-10 мкг/мл соединения Формулы А
- 3 мкг-30 мкг/мл соединения Формулы А
- 100 мкг-100 мкг/мл соединения Формулы А

Критерии оценки

Безопасность

- лучшая коррекция остроты зрения по измерению методом ETDRS EVA
- внутриглазное давление
- цветовое зрение
- мультифокальная электроретинография (mfERG)
- анализатор поля зрения Хамфри 24-2 (HVF 24-2)
- неблагоприятные события во время лечения (TEAEs)
- изменения при офтальмологическом обследовании
- результаты клинических лабораторных тестов

- показатели состояния организма
- ECG-результаты

Обобщение результатов исследования безопасности

Хотя для этого исследования не было требования приемлемости, все пациенты ранее получали анти-VEGF-лечение в исследуемом глазу, и большинство из них получали дополнительные лечения, включающие фотокоагуляцию и интравитреальные стероиды.

В целом 10 из 14 пациентов (71%) сообщали по меньшей мере об одном неблагоприятном событии. Однако серьезные явления (1 пациент) и связанные с исследуемым лекарственным препаратом явления (2 пациента) были редко встречающимися. Не было ни смертных случаев или прочих серьезных неблагоприятных событий, ни того, что любое событие приводило к исключению из исследования. Большинство неблагоприятных событий согласовывалось с теми, которые ожидалось бы от интравитреальной инъекции. Наиболее заметным неблагоприятным событием в исследовании был эпизод острой глазной боли непосредственно после инъекции, вторичной относительно клинического диагноза резкого повышения внутриглазного давления. Этот диагноз был подтвержден быстрым улучшением симптоматики после парацентеза передней камеры.

Не было отмечено явного ухудшения ни средней остроты зрения, ни средней толщины сетчатки. Напротив, после инъекции проявлялись тенденции к улучшению как средней остроты зрения, так и средней толщины сетчатки. Обзор неблагоприятных событий, лабораторных результатов, ЭКГ и физических обследований не выявил свидетельств любого неблагоприятного системного эффекта.

Отсутствуют доказательства любого неблагоприятного эффекта, связанного с общим воздействием препарата.

Результаты фармакокинетических исследований

Концентрации соединения Формулы А в плазме могли быть количественно определены (выше, чем нижний предел количественного определения (LLOQ), 0,25 пг/мл) по меньшей мере в одном образце у всех пациентов. Концентрации соединения Формулы А в плазме варьировали от <0,25 пг/мл до 1,63 пг/мл, и могли быть количественно определены в течение до 4 часов после интравитреальной инъекции 1 мкг/глаз соединения Формулы А. При дозе 3 мкг/глаз соединения Формулы А концентрации соединения Формулы А в плазме варьировали от <0,25 пг/мл до 2,35 пг/мл, и могли быть количественно определены в течение до 24 часов после введения. Концентрации соединения Формулы А в плазме варьировали от <0,25 пг/мл до 11,3 пг/мл, и могли быть количественно определены в течение до 24 часов после введения 10 мкг/глаз соединения Формулы А.

В общем и целом, более высокие уровни соединения Формулы А в плазме были зарегистрированы у пациентов, получавших более высокие дозы. Однако было отмечено, что зарегистрированные уровни в плазме были исключительно низкими, и способность провести количественное определение на этих уровнях было доказательством чувствительности анализа. При данных известных требуемых уровнях для *in vitro*

фармакологической активности ингибирования плазменного калликреина считалось невероятным, что интравитреальная инъекция была бы результативной в фармакологически значимых системных воздействиях.

Результаты фармакодинамических исследований

После однократной инъекции соединения Формулы А как средней среди всех групп доз, было небольшое, но устойчивое среднее улучшение остроты зрения при каждом последующем визите вплоть до 84-ого дня (12 из 14 пациентов завершили лечение к 84-ому дню), когда были включены все пациенты независимо от дозы. Острота зрения улучшалась на 0,7, 1,0, 1,9, 2,8 и 4,1 знака, сравнительно с базисным состоянием, на 7-, 14-, 28-, 56- и 84-ый день, соответственно. Среднее улучшение на 84-ый день было бóльшим для дозы 10 мкг (улучшение на 5,5 знаков), по сравнению с 1 мкг (улучшение на 3,3 знака) и 3 мкг (улучшение на 2,0 знака), которое, хотя величина образца была малой, это, по-видимому, говорит о зависимом от дозы эффекте.

Вывод

Интравитреальная инъекция соединения Формулы А была хорошо переносимой. Небольшое количество нежелательных явлений скорее соответствовало пути введения, нежели любым наблюдаемым конкретным действиям лекарственного препарата. С позиции эффективности, имело место небольшое улучшение средней остроты зрения и сокращение средней толщины сетчатки во всей исследуемой популяции, но малое число участников и отсутствие контрольной группы не оставляли возможности формальной интерпретации.

Результаты были вполне обнадеживающими в плане продолжения исследования соединения Формулы А в лечении DME в надлежащим образом оснащенном клиническом исследовании с контролируемым повторяющимся дозированием.

ИССЛЕДОВАНИЕ 2 - исследование человеческих пациентов с центральным диабетическим макулярным отеком (сiDME), которые ранее получали антивазкулярное лечение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)

Цели:

Исследование месячного дозирования интравитреальной (IVT) инъекции соединения Формулы А пациентам с сiDME, которые ранее получали антивазкулярное лечение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В частности, для оценки любого влияния на эффективность лечения, профилактику или предотвращение обострения сiDME у пациентов, которые ранее получали анти-VEGF-лечение.

Для оценки локальной и системной безопасности и переносимости ежемесячного дозирования инъекций соединения Формулы А пациентам с сiDME, которые ранее получали анти-VEGF-лечение.

Методы:

Это исследование представляло собой исследование методом случайной выборки (рандомизированное), плацебо-контролируемое, исследование в трех группах (тестируемой, плацебо и традиционной) эффективности, безопасности и переносимости ежемесячных интравитреальных инъекций соединения Формулы А, как монотерапии у

взрослых пациентов с *ciDME*. Все пациенты ранее получали анти-VEGF-лечение.

Были выбраны 129 взрослых пациентов с использованием следующих критериев включения:

1. Взрослые пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 лет или старше.
2. Подтвержденный диагноз сахарного диабета I или II типа (DM). Было достаточным любое из следующего:
 - a. Текущее регулярное применение инсулина для лечения диабета.
 - b. Текущее регулярное применение оральных антигипергликемических препаратов для лечения диабета.
 - c. Подтвержденный диабет согласно критериям Американской диабетологической ассоциации и/или Всемирной организации здравоохранения (WHO, ВОЗ).
3. Лучшая скорректированная острота зрения, с использованием стандартной таблицы Изучения Раннего Лечение Диабетической Ретинопатии (ETDRS), при ≥ 19 знаках ($\sim 20/400$) и ≤ 73 знаков ($\sim 20/40$) в исследуемом глазу, и ≥ 34 знаков ($\sim 20/200$ или лучше) в парном глазу при скрининге и в 1-ый день.
4. Наличие *ciDME* в исследуемом глазу, по определению методом Гейдельбергской Спектральной Оптической Когерентной Томографии (SD-OCT), при CST ≥ 305 мкм у женщин и ≥ 320 мкм у мужчин в изучаемом глазу (по оценке при скрининге исследователем и Центральной службой анализа изображений (CIRC) на День 1 исследования).
5. Первую анти-VEGF-инъекцию в исследуемом глазу пациент получил за ≤ 36 месяцев до Дня 1.
6. Пациент получил по меньшей мере 3 анти-VEGF-инъекции в исследуемом глазу на протяжении 6-месячного периода в пределах 36 месяцев до Дня 1.
7. Последнюю анти-VEGF-инъекцию в исследуемом глазу пациент получил за ≥ 8 недель до Дня 1.
8. Пациенты, которые, по мнению исследователя, были способны отсрочить лечение в исследуемом глазу в течение по меньшей мере 6 месяцев после Дня 1.
9. Данные надежных лабораторных исследований крови и мочи при визите на скрининг не показали клинически значимого отклонения, по суждению исследователя.
10. Женщины, которые были в периоде после менопаузы в течение по меньшей мере 1 года, хирургически стерилизованные в течение по меньшей мере 3 месяцев до Дня 1, или которые допускали применение высокоэффективной контрацепции (адекватные средства контрацепции включают применение оральных контрацептивов или прочих предписанных фармацевтических контрацептивов в течение двух или более менструальных циклов до скрининга; внутриматочной спирали (IUD); двусторонняя перевязка маточных труб; вазэктомия; презерватив плюс контрацептивная губка, пена или желе), или абстиненция.
11. Сексуально активные мужчины, которые не были подвергнуты вазэктомии и имели половых партнеров в детородном возрасте, которые были согласны применять высокоэффективную контрацепцию.
12. Получение подписанного информированного согласия и проявление желания и

способности посещать клинику и выполнять процедуры исследования.

Пациенты были исключены из исследования, если они соответствовали любому из следующих критериев:

1. Женщины, которые беременны или кормят грудью, или планируют забеременеть в течение процесса исследования.
2. Явная глазная патология (например, визуально значительная катаракта), которая воздействует на зрение пациента в исследуемом глазу по любой иной причине, нежели DME, по мнению исследователя.
3. Симптом/наличие амблиопии, витреомакулярной тракции, эпиретинальной мембраны, фовеальной дистрофии, или фовеальной ишемии, или любого другого состояния в макуле, которое, по мнению исследователя, считалось бы ухудшающим зрение пациента (иного, нежели DME).
4. Предшествующее лечение с панретиальной фотокоагуляцией или фокальной сеточной макулярной фотокоагуляцией в исследуемом глазу в пределах предшествующих 3 месяцев до Дня 1.
5. Предшествующее лечение с применением IVT-стероида в исследуемом глазу (за 3 месяца до Дня 1 для триамцинолона, 6 месяцев до Дня 1 для озурдекса, и в любое время для илювиена).
6. Предшествующее лечение с применением топических NSAID или топических стероидов в исследуемом глазу в пределах 1 месяца до Дня 1.
7. Предшествующее лечение с применением инъекции Jetrea® (окриплазмина) в исследуемом глазу в пределах 3 месяцев до Дня 1.
8. Предшествующее лечение с применением системных кортикостероидов или системной анти-VEGF-терапии в пределах 3 месяцев до Дня 1.
9. Предшествующая витрэктомия в исследуемом глазу.
10. Предшествующая внутриглазная хирургия в исследуемом глазу, за исключением хирургии катаракты. Хирургия катаракты в пределах предшествующих 6 месяцев до Дня 1 в исследуемом глазу была исключена.
11. Внутриглазное давление (IOP) при скрининге или на День 1 >22 мм рт.ст. в исследуемом глазу, или применение >2 антиглаукомных препаратов (комбинация препаратов считается как 2 препарата) в исследуемом глазу.
12. Симптомы инфекционного дакриоцистита, значительного блефарита, активного конъюнктивита, инфекционного кератита или склерита в любом глазу, или любое иное состояние, которое могло бы повлиять на безопасность IVT-инъекции, по мнению исследователя.
13. Показание активного внутриглазного воспаления в исследуемом глазу.
14. Текущая активная пролиферативная диабетическая ретинопатия (PRD), активная неоваскуляризация переднего сегмента (ASNV), активная ретиная неоваскуляризация, или наличие кровоизлияния в стекловидное тело в исследуемом глазу. (Следует отметить, что статическая PRD не является исключающей).

15. Любое сопутствующее глазное состояние в исследуемом глазу, которое, по мнению исследователя, могло бы помешать оценке эффективности или безопасности.

16. Плохо контролируемый сахарный диабет (DM), как определенный по гликозилированному гемоглобину $[HbA1c] \geq 12,0\%$, или имеющий начальное интенсивное лечение инсулином (инсулиновая помпа или многочисленные ежедневные инъекции) в пределах предыдущих 4 месяцев, или планирование проведения этого в последующие 2 месяца, или два (2) или более эпизодов диабетического кетоацидоза, требующих госпитализации в течение предшествующих 6 месяцев.

17. Неконтролируемая гипертензия при скрининге или на День 1, определенная как систолическое давление крови ≥ 180 мм рт.ст. или диастолическое давление крови ≥ 110 мм рт.ст.

18. Серьезное сопутствующее заболевание, такое как явная печеночная недостаточность, последняя стадия почечной недостаточности (определяемой как текущая или неминуемая необходимость диализа), симптоматическая сердечная недостаточность, или значительная легочная дисфункция, которые могут составлять высокий риск для пациента при осложнениях в лечении, невозможность доведения до конца, и/или могут, по мнению исследователя, повлиять на интерпретацию результатов исследования.

19. История другого заболевания (например, неустойчивое психическое заболевание), метаболическая дисфункция, результаты врачебного осмотра, или данные клинического лабораторного анализа, возбуждающие обоснованное подозрение на болезнь или состояние, при которых противопоказано применение интравитреального препарата, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на интерпретацию результатов исследования, или составили бы для пациента высокий риск осложнений при лечении или невозможность доведения его до конца.

20. История злоупотребления алкоголем и/или наркотиками за последние 2 года.

21. Участие в оперативном исследовательском клиническом исследовании вмешательства в течение 3 месяцев или в пределах 5 периодов полураспада последней дозы исследуемого лекарственного препарата (каким бы длительным он ни был) до скрининга.

22. Неадекватные прозрачность среды или расширение зрачка, которые не позволяют получить приемлемое качество OCT и/или изображения глазного дна.

Исследуемый глаз был определен как глаз, который удовлетворяет всем критериям включения и не удовлетворяет ни одному из критериев исключения. Если квалифицированы оба глаза, глаз с худшими BCVA ETDRS на День 1 был использован как исследуемый глаз. Если оба глаза имели одинаковые BCVA ETDRS на День 1, глаз с наибольшей CST по спектральной оптической когерентной томографии (SD-OCT) на День 1, по оценке исследователя, был использован как исследуемый глаз. Если квалифицированы оба глаза, и ни один из них не является предпочтительным согласно критериям включения/исключения, и имели одинаковые показатели BCVA ETDRS и CST на День 1, любой из глаз был выбран как исследуемый глаз. В этой ситуации исследователь выбирал тот глаз, который, по его мнению, проявлял большую вероятность дать отклик на лечение

как исследуемый глаз. Максимальная длительность исследования для каждого пациента из случайной выборки составляла до 28 недель (включая до 4 недель для скрининга, 12 недель периода лечения, и 12 недель отслеживания).

Исследование проводили в амбулаторных условиях.

Пациенты имели следующие базисные демографические данные:

Таблица 5: базисные демографические данные исследуемых пациентов

Переменная величина	Плацебо-группа		3 мкг соединения Формулы А		6 мкг соединения Формулы А		Всего	
	n=44		n=44		n=41		n=129	
Возраст, в среднем (SD)	64,6	(8,6)	61,1	(10,7)	63,2	(9,6)	63,0	(9,7)
Диапазон	42-85		33-83		37-81		33-85	
Пол, женский/мужской n (%)	23/21	(52,3/47,7)	20/24	(45,5/ 54,5)	15/26	(36,6/ 63,4)	58/71	(45,0/ 55,0)
Раса, белые n (%)	37	(84,1)	37	(84,1)	37	(90,2)	111	(86,0)
черные n (%)	3	(6,8)	5	(11,4)	4	(9,8)	12	(9,3)
прочие n (%)	4	(9,1)	2	(4,6)	0	(0)	6	(4,7)
ВМІ, в среднем (SD)	31,6	(7,0)	33,0	(7,7)	31,7	(5,4)	32,1	(6,8)
Диапазон	18,2-46,6		22,7-58,7		19,9-43,9		18,2-58,7	
HbA1c,	7,5	(1,2)	7,6	(1,3)	8,0	(1,5)		

в среднем (SD)								
Диапазон	5,5-10,8		5,2-11,8		5,9-11,3			

Программа действий при исследовании была следующей:

1. Фаза скрининга

Период скрининга составлял до 4 недель перед исследованием на День 1. Все пациенты, подписавшие Форму Информированного Согласия (ICF), перед любым исследованием были обследованы согласно соответствующим процедурам. Пациенты во время скрининга имели возраст 18 лет или старше, и имели диагноз *сiDME* с предшествующим анти-VEGF-лечением.

Для каждого пациента составили карту истории медицинского и глазного состояния.

Историю DME-заболевания каждого пациента регистрировали при визите на скрининг. Было задокументировано следующее:

- дата первого диагноза DME в исследуемом глазу,
- дата и подробности первой анти-VEGF-инъекции,
- даты и подробности последних трех анти-VEGF-инъекций,
- BCVA-оценка или Snellen-эквивалент каждой оценки остроты зрения (VA) в исследуемом глазу, начиная с VA-оценки непосредственно перед последними тремя анти-VEGF-инъекциями,
- CST из каждой OCT-оценки в исследуемом глазу, начиная с OCT-оценки непосредственно перед последними тремя анти-VEGF-инъекциями,
- оценочное или фактическое общее число анти-VEGF-инъекций,
- дата последней инъекции IVT-стероида (если была),
- оценочное или фактическое общее число IVT-стероидных инъекций (если были).

Оценка исследователем реакции пациента на анти-VEGF-лечение после последних 3 IVT-инъекций сравнительно с базисным показателем была зарегистрирована с использованием следующих шкал (базисный показатель определяется как состояние отека и зрения непосредственно перед первыми 3 инъекциями):

Отек:

- удовлетворительный отклик - отсутствие интравитреальной/субретинальной жидкости;
- частичная реакция 1 - значительное сокращение интравитреальной/субретинальной жидкости;
- частичная реакция 2 - малое или некоторое сокращение (~20%) интравитреальной/субретинальной жидкости;
- нет реакции - нет сокращения интравитреальной/субретинальной жидкости, или даже ухудшение.

Зрение:

- без изменений или без ухудшения BCVA,
- прирост на 1-4 знака,
- прирост на число знаков от 5 до 9,
- прирост на число знаков от 10 до 14,
- прирост на ≥ 15 знаков.

Из исследуемой популяции пациенты имели следующее распределение времени от их первого анти-VEGF-лечения:

- <6 месяцев - 16%,
- между 6 месяцами или 1 годом - 29%,
- между 1 и 2 годами - 35%,
- между 2 и 3 годами - 20%.

Также было задокументировано предшествующее и сопутствующее лечение.

Нижеследующие показатели состояния организма были оценены в состоянии покоя (5 минут в положении лежа на спине). Для оценки каждого показателя состояния организма данного пациента при всех визитах для исследования применяли одно и то же оборудование. Показатели состояния организма были зарегистрированы перед введением исследуемого лекарственного препарата и приблизительно через 30 минут после введения последнего исследуемого лекарственного препарата в соответствующих визитах.

- Кровяное давление (SBP и DBP; мм рт.ст.);
- частота пульса (сокращений в минуту);
- температура тела (°C);
- частота дыхания (вдохов в минуту).

Проводили медицинский осмотр. Медицинский осмотр имел целью выявление симптомов и включал следующие системы организма: общий внешний вид, состояние кожи, лимфатическая система, голова и шея, уши, нос и горло, грудная клетка и легкие, сердечно-сосудистая система, брюшная полость, конечности, скелетно-мышечная система и нервно-мышечная система.

Также были проведены лабораторные оценки.

Были выполнены офтальмологические обследования. Все офтальмологические оценки были проведены на обоих глазах, за исключением фотографирования глазного дна, которое проводили на обоих глазах при визите на скрининг, и только в исследуемом глазу в последующих визитах.

2. Фаза лечения:

На день первого введения исследуемого лекарственного препарата (День 1) повторно подтвердили приемлемость пациентов и выполнили базисные оценки.

Пациенты имели следующие базисные характеристики DME-заболевания:

Таблица 6: базисные характеристики DME-заболевания обследуемых пациентов

Переменная величина	Плацебо-группа		3 мкг соединения Формулы А		6 мкг соединения Формулы А		Всего	
	n=44		n=44		n=41		n=129	
BCVA (знаков) в среднем (SD)	60,7	(7,4)	58,8	(12,5)	58,0	(12,8)	59,2	(11,1)
Диапазон	42-71		23-72		28-73		23-73	
BCVA ≤ 55 n (%)	11	(25,0)	13	(29,5)	11	(26,8)	35	(27,1)
CST (мкм) в среднем (SD)	500	(131)	540	(166)	512	(134)	517	(145)
Диапазон	326-815		322-1097		307-804		307-1097	
CST ≥ 450 мкм n (%)	27	(61,4)	27	(61,4)	26	(63,4)	80	(62,0)
Число предыдущих анти- VEGF-инъекций (исследуемый глаз)	8,0	(4,0)	7,4	(4,1)	5,9	(3,0)	7,1	(3,8)

в среднем (SD)								
Диапазон	3-20		3-16		3-14		3-20	
	n=42		n=41		n=38		n=121	
Длительность DME (лет) в среднем (SD)	1,4	(1,3)	1,0	(0,9)	1,0	(1,2)	1,1	(1,1)
Диапазон	0-8		0-3		0-5		0-8	

Как продемонстрировано выше в Таблице 6, все пациенты, которые участвовали в исследовании, получали анти-VEGF-лечение до начала исследования. Минимальное число предыдущих анти-VEGF-инъекций для каждого пациента составляло 3, и большинство пациентов имели значительно больше, чем 3 предыдущих анти-VEGF-инъекции.

129 приемлемых пациентов были рандомизированы приблизительно в отношении 1:1:1 на три группы:

1. Группа 1, N=44:

получали инъекции по 3 мкг/глаз (при объеме инъекции 100 мкл с концентрацией 30 мкг/мл) соединения Формулы А;

2. Группа 2, N=41:

получали инъекции по 6 мкг/глаз (при объеме инъекции 100 мкл с концентрацией 60 мкг/мл) соединения Формулы А; и

3. Группа 3, N=44:

были подвергнуты плацебо-процедуре;

на протяжении 12-недельного периода лечения двойным слепым методом (в целом 4 дозы, вводимые приблизительно с месячными интервалами).

Пациенты посещали исследовательскую клинику на День 1 и Недели 4, 8 и 12 во время Фазы лечения для введения исследуемого лекарственного препарата или плацебо-процедуры, оценок безопасности и офтальмологического обследования.

Офтальмологические оценки были проведены приблизительно в следующем порядке при визитах пациентов в исследовательскую клинику на День 1 и Недели 4, 8 и 12:

- BCVA (должно быть выполнено перед всеми другими офтальмологическими процедурами)

- биомикроскопическое исследование прозрачных сред глаза щелевой лампой

- предварительная инъекция IOP/IOP при визитах без введения исследуемого лекарственного препарата (должна быть сделана до дилатации)

- непрямая офтальмоскопия при расширенном зрачке

- фотографирование глазного дна

- SD-OCT

- интравитреальная инъекция

- последующая инъекция IOP

Пациенты оставались в клинике после введения исследуемого лекарственного препарата или плацебо-процедуры, пока не были завершены все процедуры последующего дозирования и наблюдения, и исследователь не подтвердил, что пациент может быть отпущен. Исследователи составляли графики визитов на Недели 4, 8 и 12, предусматривая 28 дней между визитами. Отклонения временных рамок визитов для этих посещений составляют от -3 дней до +7 дней.

Приблизительно через двадцать четыре (24) часа после каждого введения исследуемого лекарственного препарата на День 1 и Недели 4, 8 и 12, пациенты сообщались по телефону для оценки любых возникших неблагоприятных событиях (АЕ) и изменений в

сопутствующих лечениях. В случае любого выявленного глазного или системного АЕ, которые рассматривались исследователем как возможная причина возникшей проблемы, пациенты возвращались в клинику для оценки как можно быстрее.

3. Фаза отслеживания:

Все пациенты посещали клинику в Недели 16, 20 и 24 после последнего введения исследуемого лекарственного препарата или плацебо-процедуры для оценок безопасности и офтальмологического обследования. Отклонение временных рамок визитов для Недель 16, 20 и 24 составляет ± 7 дней.

Раннее прерывание:

Если любой пациент рано прерывал исследование, каждая попытка была сделана для выполнения оценок раннего прерывания (ED) Недели 24 как можно скорее, и, насколько возможно, перед началом любого нового медикамента или лечения. Все попытки были сделаны, чтобы пациент не прерывать курс, если только по необходимости.

Интенсивная терапия:

Интенсивная терапия (например, анти-VEGF, фокальная/сеточная макулярная фотокоагуляция, IVT-стероиды) были назначены вследствие ухудшения DME (то есть, относимого на счет ухудшения DME, и не вследствие иной причины), если происходило любое из следующего, и, где возможно, после консультации с медицинским наблюдателем:

- во время фазы лечения
- максимальная острота зрения с коррекцией (BCVA) ухудшилась на 3 линии (15 знаков) или более от базисного уровня
- толщина центральной подскладки сетчатки (CST) ухудшилась на >100 мкм от базисного уровня
- во время фазы отслеживания (то есть, после недели 16)
- BCVA ухудшилась на 3 линии (15 знаков) или более от высшего BCVA во время фазы лечения или от базисного уровня
- CST ухудшилась на >100 мкм от самого низкого значения во время фазы лечения или от базисного уровня.

Если исследуемый пациент удовлетворял критериям для интенсивной терапии и получал интенсивное лечение в исследуемом глазу, дальнейшее участие исследуемого пациента в исследовании будет прервано.

Оценка результатов

При оценке измеряли изменение от базисного состояния подсчетом BCVA-знаков в исследуемом глазу на Неделе 16. Изменение от базисного уровня в подсчете BCVA-знаков рассчитывают как подсчет BCVA-знаков на Неделе 16 минус подсчет BCVA-знаков на День 1 так, что негативная разность показывает ухудшение зрения. В дополнение, сравнение циклов лечения между каждой дозой (Группы 1 и 2) при инъекции соединения Формулы А и плацебо рассчитывают как инъекцию соединения Формулы А минус плацебо.

Исследуемый лекарственный препарат

Идентичность

Для применения в клиническом исследовании соединение Формулы А было составлено как для инъекции, в соответствии с описанными выше способами получения. Любой из описанных выше способов получения в Базовых Примерах 1 и 2 пригоден для получения инъектируемой композиции соединения Формулы А.

Инъекцию соединения Формулы А назначали в двух дозировках, 60 мкг/мл и 30 мкг/мл эквивалента свободного основания соединения Формулы А.

Введение

Инъекцию соединения Формулы А или плацебо-процедуру назначали для исследуемого глаза на День 1 и Недели 4, 8 и 12 во время Фазы лечения. При каждом визите по графику регистрировали дату и время введения исследуемого медикамента.

Проводивший инъекцию врач не являлся исследователем, так как они оставались замаскированными на протяжении исследования. Чтобы избежать рассекречивания, подлинные и плацебо-инъекции выполнял при исследовании персонал, который не был замаскирован и иным образом не был привлечен к исследованию (следует отметить, что оценки последующих ИОР-инъекций при исследовании проводил персонал, который не был замаскирован). Для плацебо-инъекций пациенты были подготовлены точно так же, как к подлинной инъекции (то есть, в том числе, но без исключения: введение векорасширителя, нанесение повидон-иода и субконъюнктивальная инъекция анестетика), после чего к глазу прижимали пустой шприц без иглы для имитации давления при уколе.

Композицию соединения Формулы А вводили в трех дозировках, плацебо, 30 мкг/мл и 60 мкг/мл эквивалента свободного основания. Композицию соединения Формулы А готовили в прозрачных стеклянных пенициллиновых флаконах емкостью 2 мл типа 1, закупоренных резиновыми пробками и белыми колпачками с отрывной накладкой. Каждый флакон упаковывали в картонный контейнер с пятью (5) гнездами. Упакованные наборы были помещены в холодильник (от 2 до 8°C). Композицию соединения Формулы А вводили как интравитреальную инъекцию с конечным объемом 100 мкл для дозы 3 мкг (30 мкг/мл) и 100 мкл для дозы 6 мкг (60 мкг/мл).

В день первого визита для инъекции коробку с набором извлекали из холодильника и проверяли для обеспечения того, что крышка для защиты от несанкционированного вскрытия не повреждена. Набор из коробки не использовали, если крышка для защиты от несанкционированного вскрытия была нарушена. Крышку для защиты от несанкционированного вскрытия вскрывали, открывали коробку с набором и извлекали флакон, содержащий соединение Формулы А, 1 из 5. Флакон нагревали до комнатной температуры в течение как минимум 15 минут. Отрывали удаляемую наклейку этикетки флакона, и прикрепляли для последующей регистрации. Флакон с исследуемым продуктом использовали для дозирования пациенту в пределах того же рабочего дня после извлечения из холодильника для хранения. Для последующего дозирования флаконы последовательно вынимали из набора, и применение регистрировали прикреплением конкретной удаляемой с этикетки флакона наклейки для последующего документирования.

Удаляли отрывную накладку на флаконе, и вытирали верх спиртовой прокладкой. С

использованием приготовленной стерильной, одноразовой 25G-иглы (по шкале Гейджа), надетой на стерильный одноразовый туберкулиновый шприц емкостью 1 см³, достаточный объем (для обеспечения конечного инъектируемого объема 100 мкл, остающегося в шприце после смены иглы и удаления захваченного воздуха, как предписано) композиции соединения Формулы А втягивали в шприц введением иглы во флакон через резиновую пробку. Как только композиция соединения Формулы А была втянута в шприц, 25G-иглу, которую использовали для втягивания, заменяли на стерильную, одноразовую 30G-иглу для выполнения инъекции. Захваченные воздушные пузырьки и избыточный объем удаляли в медицинские отходы так, что в шприце оставались 100 мкл композиции соединения Формулы А. Поддерживали стерильность кончиков игл, а также поверхности флакона во время приготовления для обеспечения того, чтобы не было никакого загрязнения медикамента, когда его вытягивали из флакона. Избегали ненужного и повторяющегося удаления, а также замены иглы в крышке, так как это снижает остроту иглы.

Дозу вводили немедленно после приготовления:

1. Проводящий инъекцию врач и второй медработник подтверждали, какой глаз является исследуемым глазом, который получает интравитреальную инъекцию, и подтверждали, что пациенту была введена доза согласно его рандомизированной подборке. Исследуемый глаз маркировали стикером или маркировочным карандашом.

2. Исследуемый глаз занавешивали по свободному выбору проводящего инъекцию врача, но это не требовалось как часть процедуры исследования.

3. В исследуемый глаз закапывали 1-2 капли анестетика местного действия.

4. На исследуемый глаз, ресницы и кожу вокруг глаза наносили повидон-йод.

5. Для стабилизации век помещали стерильный векорасширитель.

6. В исследуемый глаз проводили субконъюнктивальную инъекцию анестетика. Это было обязательным и требовалось в группах как при инъекции соединения Формулы А, так и с плацебо-процедурой, чтобы сохранять секретность исследования.

7. Только для групп, предназначенных инъекции соединения Формулы А: иглы шприца вводили в исследуемый глаз на 3,5-4 мм под надглазничной каймой. Лекарственный препарат медленно вводили для плавного распределения в полости стекловидного тела с помощью иглы, обращенной к зрительному нерву. Иглу осторожно извлекли из глаза.

8. Только для плацебо-группы: поршень шприца без иглы приложили к слизистой оболочке глаза и осторожно прижали для имитации усилия при фактической инъекции.

Постинъекционные процедуры - для всех групп:

1. Удалили векорасширитель, избегая любого чрезмерного давления.

2. Немедленно после инъекции проводивший инъекцию врач подтвердил, что центральная артерия сетчатки была перфузирована (даже если пульсировала), или проверил зрение для подтверждения, что было некоторое ощущение зрения (равномерными взмахами руки или воздействием света) в исследуемом глазу.

3. Внутриглазное давление (IOP) участника измерили в пределах 60 минут после IP-

инъекции с привлечением немаскированного персонала.

4. Пациенты выходили на контакт по телефону приблизительно через 24 часа после каждой инъекции для рециркуляции АЕ и изменений в сопутствующих курсах лечения.

Упаковка, маркировка и хранение

Все операции по упаковке и маркировке были выполнены согласно предписаниям надлежащей производственной практики для медицинских продуктов и соответственным нормативным требованиям.

Лекарственный продукт поместили в стеклянные пенициллиновые флаконы емкостью 2 мл типа 1, закупоренные резиновой пробкой и колпачком с отрывной накладкой. Каждый флакон был предназначен для однократного использования и заполнен 2 мл продукта для инъекции соединения Формулы А.

Поставкам для контрольных пациентов была придана форма коробок, идентичных контейнерам, содержащим флаконы с соединением Формулы А, но эти коробки содержали пустые флаконы. Все коробки оставались закрытыми, за исключением ситуации, когда к ним был открыт доступ номинированного немаскированного персонала, проводящего фактические и плацебо-инъекции.

Исследователь обеспечивал, что лекарственный препарат хранился в надлежащих условиях в надежном, специально предназначенном холодильнике с контролируемым доступом. Лекарственный препарат хранили при температуре от 2 до 8°C, кроме даты дозирования, где он мог быть выдержан при комнатной температуре в течение до 1 дня. По завершении дозирования использованный лекарственный препарат мог быть утилизирован в обычные медицинские отходы на месте клиники.

Сопутствующие лечения/терапии

При исследовании не допускается применение следующих сопутствующих лечений:

- систематический прием анти-VEGF;
- любое лечение в исследуемом глазу или проводимое интравитреально в исследуемом глазу для иного DME, нежели исследуемое лечение. Следует отметить, что парный (неисследуемый) глаз может быть подвергнут лечению от DME, на усмотрение исследователя;
- систематический прием стероидов, интравитреально в исследуемом глазу, или местно в исследуемом глазу;
- местное введение препаратов NSAID в исследуемом глазу;
- любая инъекция Jetrea® (окриплазмина) в исследуемом глазу;
- любое офтальмологическое лечение, которое, по мнению исследователя, могло бы повлиять на интерпретацию параметров безопасности и/или эффективности в этом исследовании.

Подробности всех лечений (иных, нежели предназначенные для лечения DME у исследуемых пациентов), терапии и добавки, вводимые в пределах 3 месяцев перед визитом на скрининг, пока не было зарегистрировано завершение исследования.

За исключением всех глазных препаратов, предназначенных для лечения DME,

предшествующие медикаменты определяются как такие медикаменты, которые приняты в пределах 3 месяцев до визита на скрининг; сопутствующие лечения определяются как такие лечения, происходящие или начатые после Дня 1.

Методы измерения или оценки:

Переменной величиной эффективности, представляющей интерес в исследовании, была: BCVA в знаках по измерению посредством ETDRS.

ETDRS представляет собой Изучение Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии, измеряемое с использованием таблицы Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

Также были использованы эти дополнительные офтальмологические оценки (которые были бы знакомы квалифицированному специалисту):

- CST в мкм по измерению Спектральной оптической когерентной томографией OCT

- серьезность ретинопатии по измерению согласно шкале DRSS и квалифицированная фотографией глазного дна

- биомикроскопическое исследование прозрачных сред глаза щелевой лампой:

Оценивались веки, роговица, конъюнктивы, передняя камера, радужная оболочка/зрачок, и хрусталик. Полученные результаты были квалифицированы как нормальные, аномальные без необходимости клинического вмешательства, или аномальные с необходимостью клинического вмешательства. Биомикроскопическое исследование прозрачных сред глаза щелевой лампой выполняли на обоих глазах, и проводили перед введением исследуемого лекарственного препарата при надлежащих визитах.

- Внутриглазное давление (IOP):

IOP оценивали в обоих глазах при всех визитах для исследования. IOP оценивали с использованием либо аппланационной тонометрии, либо тонометра; используемый метод был постоянным на всем протяжении исследования. IOP оценивали как до, так и после инъекции при визитах с введением исследуемого лекарственного препарата. Прединъекционное IOP выполняли перед расширением. Постинъекционное IOP оценивали в пределах 60 минут после введения исследуемого лекарственного препарата или плацебо-процедуры, и оценку проводили те, кто не был маскирован.

- непрямая офтальмоскопия при расширенном зрачке:

Оценивались стекловидное тело, макула, сосудистая оболочка, зрительный нерв и сетчатка в обоих глазах. Полученные результаты были квалифицированы как нормальные, аномальные без необходимости клинического вмешательства, или аномальные с необходимостью клинического вмешательства. Непрямую офтальмоскопию при расширенном зрачке выполняли на обоих глазах, и проводили перед введением исследуемого лекарственного препарата при надлежащих визитах.

Представляющие интерес переменные параметры безопасности в этом исследовании являются следующими:

- неблагоприятные события (AE);
- результаты офтальмологических и медицинских обследований;
- результаты лабораторных испытаний (клиническая биохимия, гематология и анализ мочи);
- показатели состояния организма (SBP, DBP, PR, и частота дыхания).

Результаты:**Таблица 7: оценка эффективности - измерение BCVA на 16-ой неделе**

BCVA (знаков)	Плацебо		3 мкг соединения Формулы А		6 мкг соединения Формулы А	
	n=44		n=44		n=41	
Любая потеря от базисного уровня n (%)	24	(54,5)	22	(50,0)	13	(32,5)
р-значение (тенденция)					0,0496	
Разница сравнительно с плацебо (р-значение)			-4,5	(0,6695)	-22,0	(0,0421)
≥5 знаков потери от базисного уровня n (%)	12	(27,3)	11	(25,0)	8	(20,0)
р-значение (тенденция)					0,4503	
Разница сравнительно с плацебо (р-значение)			-2,3	(0,8083)	-7,3	(0,4344)
≥10 знаков потери от базисного уровня n (%)	9	(20,5)	4	(9,1)	2	(5,0)
р-значение (тенденция)					0,0280	

Разница сравнительно с плацебо (р-значение)			-11,4	(0,228)	-15,5	(0,0516)
≥15 знаков потери от базисного уровня n (%)	5	(11,4)	2	(4,5)	0	(0)
р-значение (тенденция)					0,0279	
Разница сравнительно с плацебо (р-значение)			-6,8	(0,4336)	-11,4	(0,0565)

Таблица 8: изменение BCVA-знаков сравнительно с плацебо со временем для 3 мкг соединения Формулы А и 6 мкг соединения Формулы А
(положительное значение означает улучшение)

Улучшение BCVA (знаков)	3 мкг соединения Формулы А	6 мкг соединения Формулы А
4 недели - в среднем	0,6	0,9
8 недель - в среднем	1,2	1,1
12 недель - в среднем	3,8	2,9
16 недель - в среднем	1,5	2,6
20 недель - в среднем	-1,2	2,0
24 недель - в среднем	-0,7	2,1

Эти результаты также показаны графически в Фигуре 1.

**Таблица 9: изменение BCVA-знаков сравнительно с плацебо со временем
для ранней стадии по сравнению со всеми пациентами при дозе 6 мкг соединения Формулы А**

Улучшение BCVA (знаков)	6 мкг соединения Формулы А - пациенты на ранней стадии (базисный BCVA >55 знаков)	6 мкг соединения Формулы А - все пациенты
4 недели - в среднем	233	039
8 недель - в среднем	138	131
12 недель - в среднем	437	239
16 недель - в среднем	439	236
20 недель - в среднем	335	230
24 недель - в среднем	239	231

Эти результаты также показаны графически в Фигуре 2.

Большинство любых сообщенных неблагоприятных событий (АЕ) было слабыми. Два из АЕ привели к прерыванию, одной ретинальной неоваскуляризации (группа с 6 мкг) и одному нарушению зрения (плацебо-группа). Все АЕ, кроме ретинальной неоваскуляризации (группа с 6 мкг), рассматривались как не имеющие отношения к лечению. Поэтому у >99% пациентов лечение было безопасным и хорошо переносимым.

Как продемонстрировано в Таблице 7, введение соединения Формулы А пациентам, которые ранее получали анти-VEGF-лечение, имело результатом замедление развития у них DME или сниженной остроты зрения. 22 пациента в группе, которым были введены дозы 3 мкг соединения Формулы А, проявили любую потерю BCVA (знаков) от базисного уровня, сравнительно с 24 пациентами, которые имели плацебо-процедуру. Еще более примечательно, только 13 пациентов в группе, которым были введены дозы 6 мкг соединения Формулы А, проявили любую потерю BCVA (знаков) от базисного уровня, сравнительно с 24 пациентами, которые имели плацебо-процедуру. Кроме того, 5 пациентов, которые имели плацебо-процедуру, потеряли ≥ 15 знаков от базисного уровня, тогда как только 2 пациента в группе с 3 мкг соединения Формулы А, и 0 пациентов в группе с 6 мкг соединения Формулы А, потеряли ≥ 15 знаков от базисного уровня.

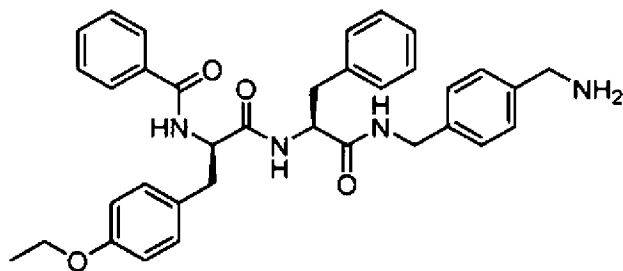
Результаты в Таблице 8 демонстрируют, что для пациентов, которым были введены дозы 6 мкг соединения Формулы А, что улучшение показателя BCVA (знаков) сравнительно с плацебо-процедурой сохранялось в течение последующего 16-недельного периода лечения, через 24-недельный период времени. Как кажется, что этот эффект был бы замечен для доз выше, чем дозы для группы пациентов, которым были введены дозы 3 мкг соединения Формулы А. Эти данные указывают на эффективность лечения с повышенными дозами, то есть, 6 мкг соединения Формулы А, а также еще более высокими дозами.

Результаты в Таблице 9 демонстрируют, что для популяции пациентов, которые имели базисный показатель BCVA выше 55 знаков (то есть, ≥ 56 знаков), которые могут быть названы как пациенты с ранней для них стадией DME или сниженной остроты зрения, в среднем, и при каждом проведенном измерении (как во время процедуры лечения, так и в фазе отслеживания) имели последовательно лучшее среднее улучшение показателя BCVA, чем общий средний показатель по популяции. Поэтому лечение представляет эффективное лечение, в особенности для тех пациентов, которые были на ранних стадиях DME или сниженной остроты зрения.

Будет понятно, что изобретение было описано только в порядке примера, и могут быть сделаны модификации, в то же время оставаясь в пределах области и смысла изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении диабетического макулярного отека (DME), включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

2. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по п. 1,

причем фармацевтическая композиция представляет собой водный раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват).

3. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1 или 2,

причем интравитреальное введение представляет собой интравитреальную инъекцию.

4. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-3,

причем фармацевтическую композицию интравитреально вводят по меньшей мере в один из глаз пациента; необязательно, причем фармацевтическую композицию интравитреально вводят в оба глаза пациента.

5. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-4,

причем раствор дополнительно включает по меньшей мере один неионный регулятор тоничности; причем меньшей мере один неионный регулятор тоничности предпочтительно представляет собой трегалозу; причем трегалоза предпочтительно представляет собой дигидрат трегалозы.

6. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-5,

причем раствор дополнительно включает гистидин.

7. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или

сольват) для применения по любому из п.п. 1-6,

причем фармацевтическая композиция включает водный раствор соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата), гистидина и дигидрата трегалозы.

8. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-7,

причем фармацевтическая композиция имеет значение рН от около 2 до около 10, предпочтительно от около 5 до около 7,5, предпочтительно от около 5,3 до около 6, и предпочтительно от около 5,4 до около 5,8; причем фармацевтическая композиция предпочтительно имеет значение рН около 5,5.

9. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-8,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 10 мкг/мл и около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе;

причем, необязательно, концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 20 мкг/мл и около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе;

причем, необязательно, концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 20 мкг/мл и около 160 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе;

причем, необязательно, концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 20 мкг/мл и около 120 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе;

причем, необязательно, концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 20 мкг/мл и около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе.

10. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-9,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 30 мкг/мл и около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе;

причем, необязательно, концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину

между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе.

11. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-10,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе; или,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину около 60 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе; или,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе.

12. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-11,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину около 120 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе; или,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину около 200 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе.

13. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-12,

причем на одно интравитреальное введение назначают от около 10 мкл до около 100 мкл раствора;

причем, необязательно, на одно интравитреальное введение назначают от около 50 мкл до около 100 мкл раствора.

14. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-13,

причем на одно интравитреальное введение назначают около 100 мкл раствора; или,

причем на одно интравитреальное введение назначают около 50 мкл раствора.

15. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-14,

причем перед введением соединения Формулы А пациент имеет базисный показатель остроты зрения (BCVA) между 19 и 73 знаками по меньшей мере в одном глазу, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

16. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-15,

причем пациент находится на ранних стадиях DME;

причем, необязательно, пациента на ранних стадиях DME определяют как имеющего базисный показатель остроты зрения (BCVA), перед введением соединения Формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере в одном глазу, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

17. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-16,

причем лечение представляет собой монотерапию для DME.

18. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-17,

причем анти-VEGF-лечение выбирают из афлиберцепта (Eylea®), бевацизумаба, ранибизумаба и пегаптаниба;

причем предпочтительно анти-VEGF представляет собой афлиберцепт (Eylea®).

19. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-18,

причем пациент получал анти-VEGF-лечение в течение не более, чем за 36 месяцев до начала лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом); и/или

причем пациент получал анти-VEGF-лечение не менее, чем за 8 недель до начала лечения соединением Формулы А (или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом).

20. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-19,

причем пациент не получает анти-VEGF-лечение одновременно с введением соединения Формулы А.

21. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-20,

причем лечение назначают на протяжении периода времени по меньшей мере около 12 недель.

22. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-21,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

23. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по п. 22,

причем первый период времени является более длительным, чем около 8 недель;

причем, необязательно, первый период времени является более длительным, чем около 12 недель.

24. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или

сольват) для применения по любому из п.п. 22-23,

причем первая частота приема составляет величину между около одним разом каждые три недели и около одним разом каждые пять недель.

25. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 22-24,

причем второй период времени является более длительным, чем около 8 недель; или, причем второй период времени составляет длительность между около 8 неделями и около 12 неделями; или,

причем второй период времени составляет около 12 недель.

26. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 22-25,

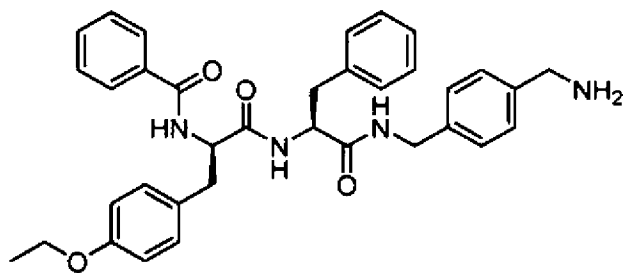
причем вторая частота приема является более низкой, чем около одного раза каждые шесть недель.

27. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-21,

причем лечение назначают между около одного раза каждые 4 недели и около одного раза каждые 12 недель;

причем, необязательно, лечение назначают примерно однократно каждые 4 недели.

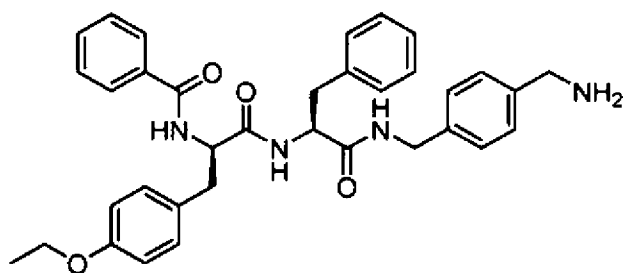
28. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении сниженной остроты зрения, включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент ранее имел анти-VEGF-лечение (фактора роста эндотелия сосудов).

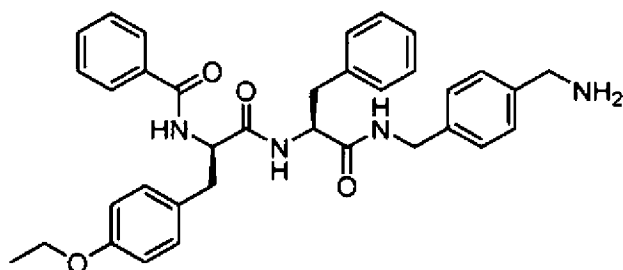
29. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении диабетического макулярного отека (DME), включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях DME.

30. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении сниженной остроты зрения, включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем пациент находится на ранних стадиях снижения остроты зрения.

31. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 29 или 30,

причем пациента на ранних стадиях DME или снижения остроты зрения определяют как имеющего базисный показатель остроты зрения (BCVA), перед введением соединения Формулы А, между 56 и 73 знаками по меньшей мере в одном глазу, по измерению с использованием стандартной таблицы для Изучения Раннего Лечения Диабетической Ретинопатии (ETDRS).

32. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 29-31,

причем концентрация соединения формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 30 мкг/мл и около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе; или,

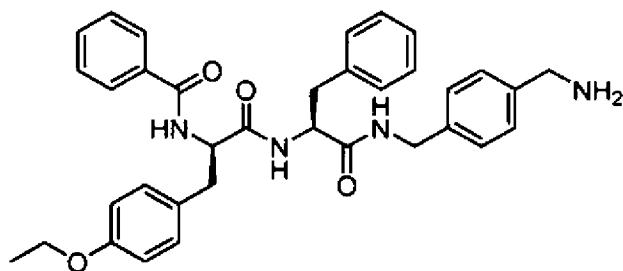
причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет величину между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе.

33. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или

сольват) для применения по любому из п.п. 29-32,

причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет около 60 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения Формулы А в растворе.

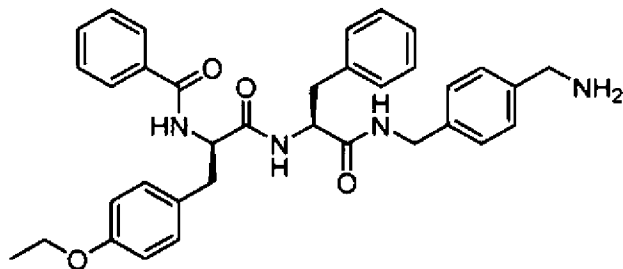
34. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении диабетического макулярного отека (DME), включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

35. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения в лечении сниженной остроты зрения, включающем: интравитреальное введение фармацевтической композиции, причем фармацевтическая композиция представляет собой раствор, включающий соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), пациенту по его потребности в этом,



Формула А,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет более, чем около 30 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе, с

последующей второй частотой приема на протяжении второго периода времени, причем вторая частота приема является меньшей, чем первая частота приема.

36. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 34 или 35,

причем лечение назначают с первой частотой приема в течение первого периода времени, причем концентрация соединения Формулы А (или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата) при введении составляет между около 60 мкг/мл и около 100 мкг/мл, в расчете на концентрацию свободного основания соединения формулы А в растворе.

37. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 34-36,

причем первый период времени является более длительным, чем около 8 недель; или,

причем первый период времени является более длительным, чем около 12 недель.

38. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 34-37,

причем первая частота приема составляет между около одним приемом каждые три недели и около одним приемом каждые пять недель.

39. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 34-38,

причем второй период времени является более длительным, чем около 8 недель; или, причем второй период времени составляет длительность между около 8 неделями и около 12 неделями; или,

причем второй период времени составляет около 12 недель.

40. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 34-39,

причем вторая частота приема является более низкой, чем около одного приема каждые шесть недель.

41. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-28,

причем предшествующее анти-VEGF-лечение было для лечения сниженной остроты зрения или DME.

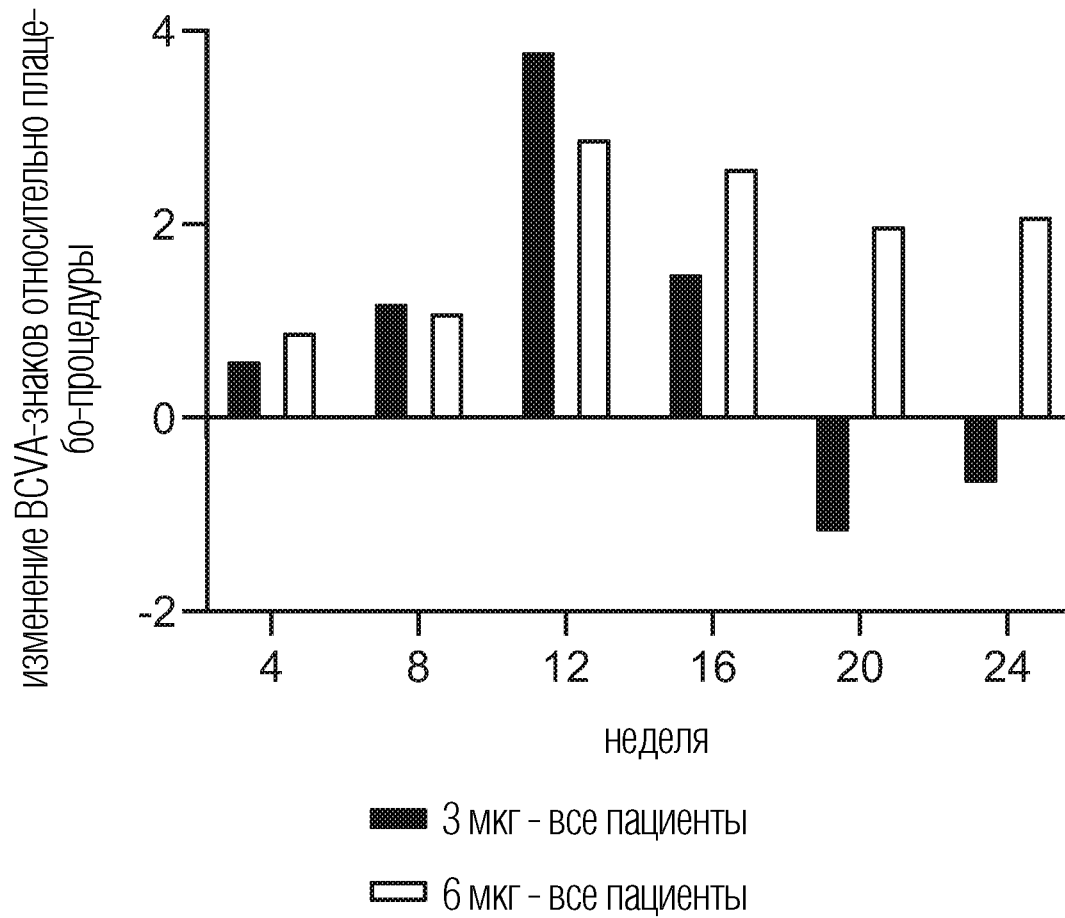
42. Соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват) для применения по любому из п.п. 1-41,

причем лечение раствором, включающим соединение Формулы А (или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват), замедляет прогрессирование снижения остроты зрения или DME.

По доверенности

ФИГ. 1

изменение BCVA-знаков относительно плацебо-процедуры со временем для 3 мкг соединения Формулы А, и 6 мкг соединения Формулы А



ФИГ. 2

изменение BCVA-знаков относительно плацебо-процедуры со временем для ранней стадии сравнительно со всеми пациентами при дозе 6 мкг соединения Формулы А

