

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043474

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.26

(21) Номер заявки
202091543

(22) Дата подачи заявки
2018.12.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/551* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ ОМИДЕНЕПАГА

(31) 2017-244846; 2018-180657

(32) 2017.12.21; 2018.09.26

(33) JP

(43) 2020.09.11

(86) PCT/JP2018/046969

(87) WO 2019/124487 2019.06.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Фува Масахиро, Танигути Таказуми
(JP)

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

(56) JP-A-201431369

HALASZ, Eva et al., "ROCK inhibitors in ocular disease", ADMET DMPK, 2016, p. 280-301, doi: 10.5599/admet.4.4.331, title, abstract, table 1, page 288, paragraph [0002] from the bottom, page 289, paragraph from line 15

(57) Задача изобретения заключается в обнаружении комбинации профилактического или терапевтического агента против глаукомы или глазной гипертензии, которая является пригодной в качестве профилактического или терапевтического агента против глаукомы или глазной гипертензии. Объединение омиденепага и рипасудила или нетарсудила обеспечивает дополнение и/или усиление действия, снижающего внутриглазное давление, по сравнению со случаем, когда каждое лекарственное средство применяют отдельно. В качестве формы введения их можно вводить одновременно или можно вводить в виде комбинированного лекарственного средства.

B1

043474

043474

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к профилактическому или терапевтическому агенту против глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется тем, что омиденепак или его сложный эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, вводят в комбинации. Настоящее изобретение также относится к профилактическому или терапевтическому агенту против глаукомы или глазной гипертензии, содержащему омиденепак или его сложный эфир или его соль, который характеризуется применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

Уровень техники

Глаукома является рефрактерным заболеванием глаз, вызванным повреждением внутренней ткани (сетчатки, зрительного нерва и т.д.) глазного яблока из-за повышения внутриглазного давления, вызванного различным патогенезом. В качестве способа лечения глаукомы обычно применяют терапию для снижения внутриглазного давления, и ее типичные примеры включают лекарственную терапию, лазерную терапию, хирургическое лечение и т.д.

В лекарственной терапии применяют лекарственные средства, такие как симпатомиметики (неселективные стимуляторы, такие как дипивфрин и т.д., и агонисты α_2 -рецепторов, такие как бримонидин и т.д.), блокаторы симпатических нервов (блокаторы β -рецепторов, такие как тимолол, бетаулолол, картеолол, нипрадилол, бетаксолол, левобунолол, метипранолол и т.д., и блокаторы α_1 рецепторов, такие как гидрохлорид буназозина и т.д.), парасимпатомиметики (пилокарпин и т.п.), ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид и т.д.), простагландины (изопропилунопростон, латанопрост, травопрост, биматопрост и т.д.), и ингибиторы Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль (рипасудил) и т.д.

Кроме того, для получения более мощного эффекта снижения внутриглазного давления были сделаны некоторые сообщения о том, что лекарственные средства, обладающие снижением внутриглазного давления, применяют в комбинации. Например, в патенте Японии № 2726672 (патентный документ 2) сообщается о введении комбинации блокатора симпатического нерва и простагландина. Кроме того, в WO 2002/38158 (патентный документ 3) описан способ лечения глаукомы введением нескольких лекарственных средств, обладающих эффектом снижения внутриглазного давления, в комбинации в глаз. Кроме того, в WO 2004/019951 (патентный документ 4) сообщается о введении комбинации ингибитора Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, и простагландина и в WO 2004/045644 (патентный документ 5) сообщается о комбинированном введении ингибитора Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, и блокатора β -рецепторов. Кроме того, является коммерчески доступным комбинированное лекарственное средство дорзоламида и тимолола, комбинированное лекарственное средство латанопроста и тимолола, комбинированное лекарственное средство бримонидина и тимолола и подобные (непатентный документ 1).

Кстати, омиденепак представляет собой соединение в качестве одного из огромного количества соединений пиридиламиноуксусной кислоты, описанных в патентном документе 6 и патентном документе 7. Поскольку данные соединения пиридиламиноуксусной кислоты обладают агонистическим действием на EP2, описано, что они должны проявлять действие, понижающее внутриглазное давление и могут быть терапевтическим агентом для лечения глаукомы.

Кроме того, в патентном документе 8 описано, что омиденепак проявляет особенно превосходное действие по снижению внутриглазного давления, когда он содержится в определенном количестве, а в патентном документе 9 описано, что омиденепак является пригодным в качестве терапевтического средства при заболеваниях, сопровождающихся сильно повышенным внутриглазным давлением. Кроме того, в патентных документах 10-12 описан конкретный состав, содержащий омиденепак в качестве активного ингредиента.

В патентных документах 13 и 14 описано, что действие по снижению внутриглазного давления усиливается при применении омиденепага в комбинации с другими терапевтическими средствами для лечения глаукомы, такими как тимолол или подобными, и имеется описание комбинации омиденепага и ингибитора Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль. Однако нет конкретного описания рипасудила или нетарсудила в качестве ингибитора Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, и совсем нет описания того, какой эффект проявляется при применении омиденепага в сочетании с рипасудилом или нетарсудилом.

Документы предшествующего уровня техники

Патентные документы.

Патентный документ 1: WO 2010/113957.

Патентный документ 2: японский патент No. 2726672.

Патентный документ 3: WO 2002/38158.

Патентный документ 4: WO 2004/019951.

Патентный документ 5: WO 2004/045644.

Патентный документ 6: публикация заявки на патент США No. 2012/0190852.
 Патентный документ 7: публикация заявки на патент США No. 2011/0054172.
 Патентный документ 8: публикация заявки на патент США No. 2015/0196541.
 Патентный документ 9: WO 2017/006985.
 Патентный документ 10: публикация заявки на патент США No. 2016/0317512.
 Патентный документ 11: публикация заявки на патент США No. 2016/0317664.
 Патентный документ 12: WO 2017/002941.
 Патентный документ 13: публикация заявки на патент США No. 2014/0018396.
 Патентный документ 14: публикация заявки на патент США No. 2014/0018350.
 Непатентные документы.
 Непатентный документ 1: Clinical Ophthalmology, 2010, 4, 1-9.

Сущность изобретения

Проблемы, которые будет решать изобретение.

Очень интересной задачей является поиск новой комбинации профилактических или терапевтических агентов для глаукомы или глазной гипертензии, которая является пригодной в качестве профилактического или терапевтического агента для глаукомы или глазной гипертензии.

Способы решения проблем.

Изобретатели настоящего изобретения интенсивно изучали эффект комбинации профилактических или терапевтических агентов для глаукомы или глазной гипертензии, и, как результат, они обнаружили, что при применении омиденепага и рипасудила или нетарсудила в комбинации усиливается эффект снижения внутриглазного давления по сравнению со случаем, где каждое лекарственное средство применяют отдельно, посредством чего они завершили настоящее изобретение.

То есть настоящее изобретение относится к следующему.

(1) Профилактический или терапевтический агент против глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется тем, что омиденепаг или его эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, вводят в комбинации.

(2) Профилактический или терапевтический агент, описанный в приведенном выше (1), который представляет собой комбинированное лекарственное средство, содержащее омиденепаг или его эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(3) Профилактический или терапевтический агент, описанный в приведенном выше (1), где омиденепаг или его эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, вводят раздельно или одновременно.

(4) Профилактический или терапевтический агент против глаукомы или глазной гипертензии, содержащий омиденепаг или его эфир или его соль, который характеризуется тем, что его применяют одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(5) Профилактический или терапевтический агент, описанный в приведенном выше (4), который вводят раздельно или одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(6) Профилактический или терапевтический агент, описанный в любом из приведенных выше (1)-(5), где омиденепаг или его сложный эфир или его соль представляет собой омиденепаг изопропил.

(7) Профилактический или терапевтический агент, описанный в любом из приведенных выше (1)-(6), где ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, представляет собой дигидрат моногидрохлорида рипасудила.

(8) Профилактический или терапевтический агент, описанный в любом из приведенных выше (1)-(6), где ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, представляет собой димезилат или дигидрохлорид нетарсудила.

Кроме того, настоящее изобретение относится к следующему.

(9) Агент, снижающий внутриглазное давление, который характеризуется тем, что комбинируют омиденепаг или его эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(10) Агент, снижающий внутриглазное давление, содержащий омиденепаг или его эфир или его соль, который характеризуется применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

Кроме того, настоящее изобретение относится к следующему.

(11) Профилактическая или терапевтическая композиция для глаукомы или глазной гипертензии,

содержащая омиденепаг или его эфир или его соль, который характеризуется введением в комбинации с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(12) Профилактический или терапевтический способ для глаукомы или глазной гипертензии, включающий введение терапевтически эффективного количества омиденепага или его сложного эфира или его соли, и терапевтически эффективного количества одного или более ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, нуждающемуся субъекту.

(13) Применение комбинации омиденепага или его сложного эфира или его соли, и одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии.

(14) Применение омиденепага или его сложного эфира или его соли для получения лекарственного средства для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии, характеризующееся применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(15) Омиденепаг или его сложный эфир или его соль для применения в профилактике или лечении глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(16) Комбинация омиденепага или его сложного эфира или его соли, и одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, для применения в профилактике или лечении глаукомы или глазной гипертензии.

Более того, настоящее изобретение относится к следующему.

(17) Композиция для снижения внутриглазного давления, содержащая омиденепаг или его сложный эфир или его соль, который характеризуется введением в комбинации с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(18) Способ снижения внутриглазного давления, включающий: введение терапевтически эффективного количества омиденепага или его сложного эфира или его соли, и терапевтически эффективного количества одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли нуждающемуся субъекту.

(19) Применение комбинации омиденепага или его сложного эфира или его соли, и одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, для получения лекарственного средства для снижения внутриглазного давления.

(20) Применение омиденепага или его сложного эфира или его соли для получения лекарственного средства для снижения внутриглазного давления, характеризующееся применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(21) Омиденепаг или его сложный эфир или его соль для применения в снижении внутриглазного давления, который характеризуется применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

(22) Комбинация омиденепага или его сложного эфира или его соли, и одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, для применения в снижении внутриглазного давления.

В частности, каждую составляющую вышеупомянутых (1)-(22) можно комбинировать путем произвольного выбора двух или более.

Эффекты изобретения.

Введением омиденепага и рипасудила или нетарсудила в глаз в комбинации усиливается действие, снижающее внутриглазное давление. Соответственно, настоящее изобретение является пригодным в качестве профилактического или терапевтического агента для глаукомы или глазной гипертензии. Кроме того, согласно настоящему изобретению, обеспечивают достаточную безопасность в качестве фармацевтического продукта.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий изменение степени снижения внутриглазного давления с течением времени для каждой группы введения омиденепага изопропила и рипасудила отдельно, и при совместном применении.

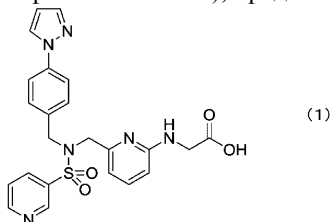
Фиг. 2 представляет собой график, показывающий изменение степени снижения внутриглазного давления с течением времени для каждой группы введения омиденепага изопропила и нетарсудила отдельно, и при совместном применении.

Описание вариантов осуществления

Далее, настоящее изобретение будет объяснено подробно.

Настоящее изобретение относится к профилактическому или терапевтическому агенту для глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется тем, что омиденепаг или его сложный эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, вводят в комбинации, и далее его также просто называют "терапевтический агент или подобный".

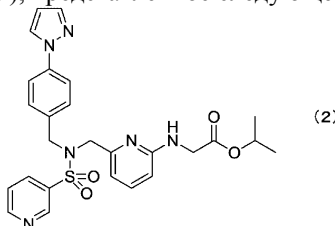
В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению, омиденепаг представляет собой соединение (CAS регистрационный номер: 1187451-41-7), представленное следующей формулой (1):



Формула 1

и также называют (6-{[4-(пиразол-1-ил)бензил](пиридин-3-илсульфонил)аминометил}пиридин-2-иламино)уксусная кислота.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению, эфир омиденепага предпочтительно представляет собой сложный сложный эфир, образованный дегидратационной конденсацией карбоксильной группы омиденепага с одновалентным спиртом, содержащим 1-6 атомов углерода, и более предпочтительно сложный сложный эфир, образованный дегидратационной конденсацией карбоксильной группы омиденепага с одновалентным спиртом, содержащим 2-5 атомов углерода, более предпочтительно 3-4 атома углерода. В качестве конкретного сложного эфира, пример включает метиловый эфир, этиловый эфир, н-пропиловый эфир, изопропиловый эфир, н-бутиловый эфир, изобутиловый эфир, втор-бутиловый эфир, трет-бутиловый эфир, н-пентиловый эфир или н-гексиловый сложный эфир, предпочтительно этиловый эфир, н-пропиловый эфир или изопропиловый эфир, и еще более предпочтительно изопропиловый эфир. Изопропиловый эфир омиденепага представляет в частности соединение (CAS регистрационный номер: 1187451-19-9), представленное следующей формулой (2):



Формула 2

которое также называют омиденепаг изопропил или изопропил (6-{[4-(пиразол-1-ил)бензил](пиридин-3-илсульфонил)аминометил}пиридин-2-иламино)ацетат. Поскольку оно обладает EP2 агонистическим действием и обладает эффектом снижения внутриглазного давления, оно было разработано в качестве терапевтического агента для глаукомы и глазной гипертензии.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению, соль омиденепага или соль сложного эфира омиденепага конкретно не ограничена при условии, что она представляет собой фармакологически приемлемую соль. Конкретные примеры включают соль неорганической кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат или фосфат; соль органической кислоты, такую как ацетат, трифторацетат, бензоат, оксалат, малонат, сукцинат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, метансульфонат, этансульфонат, трифторметансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, глутамат или аспарат; соль металла, такую как соль натрия, соль калия, соль кальция или соль магния; неорганическую соль, такую как соль аммония; или соль органического амина, такую как соль триэтиламина или соль гуанидина, и предпочтительно гидрохлорид или трифторацетата.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению, омиденепаг или его сложный эфир или его соль можно получить согласно способам, описанным в публикации заявки на патент США No. 2012/0190852 (патентный документ 6), публикации заявки на патент США No. 2011/0054172 (патентный документ 7), публикация заявки на патент США No. 2017/0121288 или публикация заявки на патент США No. 2017/0114043, или обычным способом в данной области техники. В частности, термины "омиденепаг или его сложный эфир или его соль", применяемые в настоящем изобретении, имеют значения, включающие (1) омиденепаг, (2) сложный эфир омиденепага, (3) соль омиденепага и (4) соль сложного эфира омиденепага.

Когда присутствуют геометрические изомеры и/или оптические изомеры в омиденепаге или его сложном эфире или его соли, данные изомеры также включаются в объем настоящего изобретения.

Когда наблюдается протонная таутомерия в омиденепаге или его сложном эфире или его соли, данные таутомеры (кето форма и енольная форма) также включаются в объем настоящего изобретения.

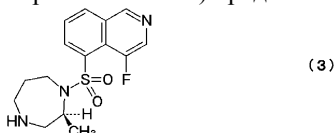
Когда существует кристаллический полиморфизм и/или кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) в омиденепаге или его сложном эфире или его соли, данные кристаллические полиморфы и/или кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) также включены в объем настоящего изобретения. В настоящем изобретении кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) обозначает кристаллическую форму на каждой стадии, когда кристаллическая форма изменяется до различных кристаллических форм в зависимости от условий и/или состояний (кстати, в данном состоянии также включают сформулированное состояние) получения, кристаллизации и хранения данных кристаллов и/или в целом.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, омиденепаг или его сложный эфир или его соль могут быть в виде гидрата или сольвата.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, содержание омиденепага или его сложного эфира или его соли конкретно не ограничено, которое может изменяться в зависимости от формы введения, и в случае глазных капель, нижний предел содержания омиденепага или его сложного эфира или его соли составляет предпочтительно 0,0003% (в/о), более предпочтительно 0,001% (в/о), более предпочтительно 0,0013% (в/о), и особенно предпочтительно 0,0015% (в/о). Кроме того, верхний предел приведенного выше содержания предпочтительно составляет 0,03% (в/о), более предпочтительно 0,01% (в/о), более предпочтительно 0,005% (в/о), особенно предпочтительно 0,003% (в/о) и особенно предпочтительно 0,0027% (в/о). Более подробно, приведенное выше содержание может представлять собой диапазон, в котором комбинируют любой из приведенного выше нижнего и верхнего предела, предпочтительно 0,0003-0,03% (в/о), более предпочтительно 0,001-0,01% (в/о), более предпочтительно 0,001-0,005% (в/о), особенно предпочтительно 0,001-0,003% (в/о), особенно предпочтительно 0,0013-0,003% (в/о), и особенно предпочтительно 0,0015-0,0027% (в/о). Более конкретно, предпочтительные примеры включают 0,0010% (в/о), 0,0011% (в/о), 0,0012% (в/о), 0,0013% (в/о), 0,0014% (в/о), 0,0015% (в/о), 0,0016% (в/о), 0,0017% (в/о), 0,0018% (в/о), 0,0019% (в/о), 0,0020% (в/о), 0,0021% (в/о), 0,0022% (в/о), 0,0023% (в/о), 0,0024% (в/о), 0,0025% (в/о), 0,0026% (в/о), 0,0027% (в/о), 0,0028% (в/о), 0,0029% (в/о), 0,0030% (в/о), 0,005% (в/о), 0,01% (в/о), 0,03% (в/о) и диапазон, в котором данные количества установлены как верхний предел или нижний предел. В настоящем изобретении "% (в/о)" обозначает массу (г) активного ингредиента (ингредиентов) (омиденепага или его сложного эфира или его соли и т.д.) или добавки (добавок) (поверхностно-активное вещество и т.д.), содержащихся в 100 мл лекарственного средства. Например, 0,01% (в/о) омиденепаг обозначает, что содержание омиденепага, содержащегося в 100 мл лекарственного средства, составляет 0,01 г.

В частности, когда омиденепаг или его сложный эфир находится в форме соли, гидрата или сольвата, содержание омиденепага или его сложного эфира или его соли можно рассчитать на основе любой из свободной формы, соли, гидрата или сольвата омиденепага или его сложного сложного эфира.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, рипасудил представляет собой соединение (CAS регистрационный номер: 223645-67-8) представленное следующей формулой (3):



Формула 3

которое также называют (S)-(-)-1-(4-фтор-5-изохинолинсульфонил)-2-метил-1,4-гомопиперазин. Поскольку он обладает действием, ингибирующим Rho-ассоциированные протеинкиназы, содержащие суперспираль, и способствует дренажу водянистой влаги из основного оттока через канал Трескулы-Шлемма, он продается в качестве терапевтического агента для глаукомы и глазной гипертензии (Glanatec (зарегистрированная торговая марка) глазные капли 0,4%).

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, соль рипасудила конкретно не ограничена при условии, что она представляет собой фармакологически приемлемую соль. Конкретные примеры включают соль неорганической кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат или фосфат; соль органической кислоты, такую как ацетат, трифторацетат, бензоат, оксалат, малонат, сукцинат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, метансульфонат, этансульфонат, трифторметансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, глутамат или аспартат; соль металла, такую как соль натрия, соль калия, соль кальция или соль магния; неорганическую соль, такую как соль аммония; или соль органического амина, такую как соль триэтиламина или соль гуанидина, предпочтительно гидрохлорид и более предпочтительно моногидрохлорид.

Когда присутствуют геометрические изомеры и/или оптические изомеры в рипасудиле или его соли, данные изомеры также включены в объем настоящего изобретения.

Когда наблюдается протонная таутомерия в рипасудиле или его соли, данные таутомеры (кето форма и енольная форма) также включаются в объем настоящего изобретения.

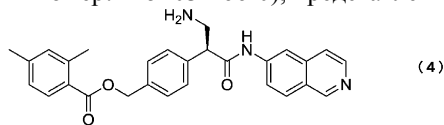
Когда существует кристаллический полиморфизм и/или кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) в рипасудиле или его соли, данные кристаллические полиморфы и/или кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) также включены в объем настоящего изобретения. В настоящем изобретении кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) обозначает кристаллическую форму на каждой стадии, когда кристаллическая форма изменяется до различных кристаллических форм в зависимости от условий и/или состояний (кстати, в данном состоянии также включают сформулированное состояние) получения, кристаллизации и хранения данных кристаллов и/или в целом.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, рипасудил или его соль могут быть в виде гидрата или сольвата. В качестве соли и гидрата рипасудила, дигидрат моногидрохлорида рипасудила (CAS регистрационный номер; 887375-67-9) является самым предпочтительным. В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, рипасудил или его соль, или его гидрат или сольват называют просто "рипасудил".

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, содержание рипасудила или его соли конкретно не ограничено, которое может изменяться в зависимости от формы введения, и в случае глазных капель, нижний предел содержания рипасудила или его соли предпочтительно составляет 0,01% (в/о), более предпочтительно 0,05% (в/о), более предпочтительно 0,1% (в/о), и особенно предпочтительно 0,2% (в/о). Кроме того, верхний предел приведенного выше содержания предпочтительно составляет 3% (в/о), более предпочтительно 2% (в/о), более предпочтительно 1% (в/о), и особенно предпочтительно 0,6% (в/о). Более подробно, приведенное выше содержание может представлять собой диапазон, в котором комбинируют любой из приведенного выше нижнего и верхнего предела, и предпочтительно 0,01-3% (в/о), более предпочтительно 0,05-2% (в/о), более предпочтительно 0,1-1% (в/о), особенно предпочтительно 0,2-0,6% (в/о), и самое предпочтительное 0,4% (в/о).

В частности, когда рипасудил находится в форме соли, гидрата или сольвата, содержание рипасудила или его соли можно рассчитать на основе любой свободной формы, соли, гидрата или сольвата рипасудила.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, нетарсудил представляет собой соединение (CAS регистрационный номер: 1254032-66-0), представленное следующей формулой (4):



Формула 4

которое называют [4-[(1S)-1-(аминометил)-2-(изохинолин-6-иламино)-2-оксоэтил]фенил]метил 2,4-диметилбензоат. Поскольку оно обладает действием, ингибирующим Rho-ассоциированные протеинкиназы, содержащие суперспираль, и действием, ингибирующим эпинефриновый транспортер (NEP), и проявляет действие, снижающее внутриглазное давление, его продают в качестве терапевтического агента для глаукомы и глазной гипертензии в США (RHOPRESSA (зарегистрированный товарный знак) 0,02%).

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, соль нетарсудила конкретно не ограничена при условии, что она представляет собой фармакологически приемлемую соль. Конкретные примеры включают соль неорганической кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат или фосфат; соль органических кислот, такую как ацетат, трифторацетат, бензоат, оксалат, малонат, сукцинат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, мезилат (метансульфонат), этансульфонат, трифторметансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, глутамат или; соль металла, такую как соль натрия, соль калия, соль кальция или соль магния; неорганическую соль, такая как соль аммония; или соль органического амина, такую как соль триэтиламина или соль гуанидина, мезилат (метансульфонат) или гидрохлорид, и более предпочтительно димезилат (диметансульфонат) или дигидрохлорид.

Когда присутствуют геометрические изомеры и/или оптические изомеры в нетарсудиле или его соли, данные изомеры также включены в объем настоящего изобретения.

Когда наблюдается протонная таутомерия в нетарсудиле или его соли, данные таутомеры (кето форма и енольная форма) также включаются в объем настоящего изобретения.

Когда существует кристаллический полиморфизм и/или кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) в нетарсудиле или его соли, данные кристаллические полиморфы и/или кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) также включены в объем настоящего изобретения. В настоящем изобретении кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) обозначает кристаллическую форму на каждой стадии, когда кристаллическая форма изменяется до различных кристаллических форм в зависимости от условий и/или состояний (кстати, в данном состоянии также включают сформулированное состояние) получения, кристаллизации и хранения данных кристаллов и/или в целом.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, нетарсудил или его соль могут быть в виде гидрата или сольвата. В качестве соли и гидрата нетарсудила, нетарсудил димезилат (CAS

регистрационный номер: 1422144-42-0) является самым предпочтительным. В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, нетарсудил или его соль, или его гидрат или сольват также просто называют "нетарсудил".

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, содержание нетарсудила или его соли конкретно не ограничено, которое может изменяться в зависимости от форы введения, и в случае глазных капель, нижний предел содержания нетарсудила или его соли, которое содержится в лекарственном средстве настоящего изобретения, предпочтительно составляет 0,001% (в/о), более предпочтительно 0,003% (в/о), более предпочтительно 0,005% (в/о), и особенно предпочтительно 0,01% (в/о). Кроме того, верхний предел приведенного выше содержания предпочтительно составляет 0,2% (в/о), более предпочтительно 0,1% (в/о), более предпочтительно 0,06% (в/о), и особенно предпочтительно 0,04% (в/о). Более подробно, приведенное выше содержание может представлять собой диапазон, в котором комбинируют любой из приведенного выше нижнего и верхнего предела, и предпочтительно 0,001-0,2% (в/о), более предпочтительно 0,003-0,1% (в/о), более предпочтительно 0,005-0,06% (в/о), особенно предпочтительно 0,01-0,04% (в/о), и самое предпочтительное 0,02% (в/о).

В частности, когда нетарсудил находится в форме соли, гидрата или сольвата, содержание нетарсудила или его соли можно рассчитать на основе любой свободной формы, соли, гидрата или сольвата нетарсудила.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, в добавление к омиденепагу или его сложному эфиру или его соли, и одному или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, один или более из других профилактических или терапевтических агентов для глаукомы или глазной гипертензии можно дополнительно применять в комбинации. Другие профилактические или терапевтические агенты для глаукомы или глазной гипертензии могут представлять собой любое лекарственное средство, при условии, что оно обладает действием, снижающим внутриглазное давление, и является пригодным для лечения глаукомы, и можно упомянуть неселективные симпатомиметики, α_2 -рецепторные агонисты, α_1 -рецепторные блокаторы, β -рецепторные блокаторы, парасимпатомиметики, ингибиторы карбоангидразы, простагландины и подобные.

Конкретные примеры неселективных симпатомиметиков включают дипивефрин, конкретные примеры α_2 рецепторных агонистов включают бримонидин и апраклонидин, конкретные примеры α_1 рецепторных блокаторов включают буназозин, конкретные примеры β рецепторных блокаторов включают тимолол, бифунолол, картеолол, нипрадилол, бетаксолол, левобунолол и метипранолол, конкретные примеры парасимпатомиметиков включают пилокарпин, конкретные примеры ингибиторов карбоангидразы включают дорзоламид, бринзоламид и ацетазоламид, и конкретные примеры простагландинов включают изопропил унопростон, латанопрост, травопрост и биматопрост. Они включают форму соли, фармацевтически приемлемой в качестве лекарственного средства. Конкретные примеры соли включают соль неорганической кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат или фосфат; соль органической кислоты, такую как ацетат, трифторацетат, бензоат, оксалат, малонат, сукцинат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, метансульфонат, этансульфонат, трифторметансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, глутамат или аспарат; соль металла, такую как соль натрия, соль калия, соль кальция или соль магния; неорганическую соль, такую как соль аммония; или соль органического амина, такую как соль триэтиламина или соль гуанидина.

Кроме того другой профилактический или терапевтический агент (агенты) для глаукомы или глазной гипертензии могут быть в виде гидрата или сольвата.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения, при применении в комбинации с другим профилактическим или терапевтическим агентом (агентами) для глаукомы или глазной гипертензии, его содержание конкретно не ограничено, которое может изменяться в зависимости от типа и формы введения профилактического или терапевтического агента, который включен, и предпочтительное содержание в случае глазных капель является следующим.

Содержание неселективных симпатомиметиков может изменяться в зависимости от типа лекарственного средства, и в случае дипивефрина, оно предпочтительно составляет 0,001-3% (в/о), более предпочтительно 0,04-0,1% (в/о), и особенно предпочтительно 0,04% (в/о) или 0,1% (в/о).

Содержание α_2 рецепторных агонистов может изменяться в зависимости от типа лекарственного средства, и в случае бримонидина, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,1-0,5% (в/о), и особенно предпочтительно 0,1% (в/о), 0,15% (в/о), 0,2% (в/о) или 0,5% (в/о). Кроме того, в случае апраклонидина, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,5-1% (в/о), и особенно предпочтительно 0,5% (в/о).

Содержание α_1 рецепторных блокаторов может изменяться в зависимости от типа лекарственного средства, и в случае буназозина, оно предпочтительно составляет 0,001-0,3% (в/о), более предпочтительно 0,003-0,03% (в/о), и особенно предпочтительно 0,01% (в/о).

Содержание β рецепторных блокаторов может изменяться в зависимости от типа лекарственного средства, и в случае тимолола, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно

0,1-0,5% (в/о), и особенно предпочтительно 0,1% (в/о), 0,25% (в/о) или 0,5% (в/о). Кроме того, в случае бефунолола, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,25-1% (в/о), и особенно предпочтительно 0,25% (в/о), 0,5% (в/о) или 1% (в/о). В случае картеолола, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 1-2% (в/о), и особенно предпочтительно 1% (в/о) или 2% (в/о). В случае нипрадилола, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), и особенно предпочтительно 0,25% (в/о). В случае бетаксолола, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,25-0,5% (в/о), и особенно предпочтительно 0,25% (в/о) или 0,5% (в/о). В случае левобунолола, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,25-0,5% (в/о), и особенно предпочтительно 0,25% (в/о) или 0,5% (в/о). В случае метрипролола, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), и особенно предпочтительно 0,3% (в/о).

Содержание парасимпатомиметиков может изменяться в зависимости от типа лекарственного средства, и в случае пилокарпина, оно предпочтительно составляет 0,01-20% (в/о), более предпочтительно 0,1-5% (в/о), и особенно предпочтительно 0,5% (в/о), 1% (в/о), 2% (в/о), 3% (в/о) или 4% (в/о).

Содержание ингибиторов карбоангидразы может изменяться в зависимости от типа лекарственного средства, и в случае дорзоламида, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,5-2% (в/о), и особенно предпочтительно 0,5% (в/о), 1% (в/о) или 2% (в/о). Кроме того, в случае бринзоламида, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,1-2% (в/о), и особенно предпочтительно 1% (в/о). Кроме того, в случае ацетазоламида, оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), и более предпочтительно 1-5% (в/о). В частности, когда ацетазамид вводят перорально, 250-1000 мг можно применять в качестве ежедневной дозы.

Содержание простагландинов может изменяться в зависимости от типа лекарственного средства, и в случае латанопроста, оно предпочтительно составляет 0,0001-5% (в/о), более предпочтительно 0,0005-1% (в/о), более предпочтительно 0,001-0,1% (в/о), и особенно предпочтительно 0,005% (в/о). В случае изопропил унопростона, оно предпочтительно составляет 0,001-5% (в/о), более предпочтительно 0,01-1% (в/о), более предпочтительно 0,12-0,15% (в/о), и особенно предпочтительно 0,12% (в/о) или 0,15% (в/о). В случае биматопроста, оно предпочтительно составляет 0,0001-5% (в/о), более предпочтительно 0,001-1% (в/о), более предпочтительно 0,01-0,03% (в/о), и особенно предпочтительно 0,01% (в/о) или 0,03% (в/о). В случае травопроста, оно предпочтительно составляет 0,0001-5% (в/о), более предпочтительно 0,001-1% (в/о), и особенно предпочтительно 0,004% (в/о).

В частности, когда другой профилактический или терапевтический агент (агенты) для глаукомы или глазной гипертензии находится в форме соли, гидрата или сольвата, содержание другого профилактического или терапевтического агента (агентов) для глаукомы или глазной гипертензии можно рассчитывать на основе любой свободной формы, соли, гидрата или сольвата другого профилактического или терапевтического агента (агентов) для глаукомы или глазной гипертензии.

Терапевтический агент или подобные настоящего изобретения характеризуется тем, что омиденепаг или его сложный эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, вводят в комбинации, посредством чего предполагается предотвратить или лечить глаукому или глазную гипертензию. В качестве глаукомы для терапевтического агента или подобного настоящего изобретения, можно привести пример первичной открытоугольной глаукомы, вторичной открытоугольной глаукомы, глаукомы с нормальным давлением, гиперсекреционную глаукому, первичную закрытоугольную глаукому, вторичную закрытоугольную глаукому, глаукому плато радужной оболочки, глаукому с комбинированным механизмом, врожденную глаукому, стероидную глаукому, глаукому эксфолиации, амилоидную глаукому, неоваскулярную глаукому, злокачественную глаукому, капсульную глаукому хрусталика, синдром плато радужки и подобные.

В терапевтическом агенте или подобном настоящего изобретения, что касается лекарственной формы, состав, содержащий омиденепаг или его сложный эфир или его соль, и отдельный состав, содержащий один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, можно вводить (совместное введение), или можно вводить отдельный состав, (комбинированное лекарственное средство), содержащий омиденепаг или его сложный эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли. Кроме того, когда он содержит, в добавление к омиденепагу или его сложному эфиру или его соли, и одному или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, дополнительно один или более из другого профилактического или терапевтического агента (агентов) для глаукомы или глазной гипертензии, то омиденепаг или его сложный эфир или его соль, один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, и другой профилактический или терапевтический агент (агенты) для глаукомы или глазной гипертензии можно вводить одновременно, причем комбинированное лекарственное средство содержит необязательный компонент (компоненты) из них, и оставшийся компонент (компоненты) можно вводить одновременно, или можно вводить комбинированное лекарственное средство, содержащие все компоненты.

Терапевтический агент или подобный настоящего изобретения можно вводить перорально или парентерально, для его получения не требуется какой-либо конкретного способа, и композицию можно получить, применяя обычно применяемые способы. В качестве лекарственных форм можно упомянуть глазные капли, глазные мази, инъекции, таблетки, капсулы, гранулы, порошки и подобные, и глазные капли или глазные мази являются предпочтительными.

Когда омиденепаг или его эфир или его соль, один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, и другой профилактический или терапевтический агент (агенты) для глаукомы или глазной гипертензии формулируют отдельно, каждый из составов можно получить согласно известному способу. Например, состав омиденепага или его эфира или его соли можно получить со ссылкой на примеры получения, описанные в WO 2009/113600 или WO 2010/113957. В качестве состава ингибитора Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, или другого профилактического или терапевтического агента (агенты) для глаукомы или глазной гипертензии, можно также применять составы, имеющиеся в продаже, такие как рипасудил, нетарсудил, дипивефрин, бримонидин, апраклонидин, буназозин, тимолол, бефунолол, картеолол, нипрадиол, бетаксолол, левобунолол, метрипранолол, пилокарпин, дорзоламид, бринзоламид, ацетазоламид, изопропил унопростон, латанопрост, травопрост, биматопрост, козопт (зарегистрированный товарный знак) комбинированные глазные капли, ксалаком (зарегистрированный товарный знак) комбинированные глазные капли, DuoTrav (зарегистрированный товарный знак) комбинированные глазные капли и подобные или вещество (вещества), соответствующее им.

Кроме того, когда необходимо получить один состав, содержащий соответствующие компоненты, его можно получить в соответствии с известным способом.

В случае получения глазных капель, омиденепаг или его сложный эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, добавляют к очищенной воде, буферному раствору или подобному, и перемешивают, и затем, pH смеси регулируют агентом, регулирующим pH, получая требуемые глазные капли. Кроме того, при необходимости, можно применять добавку (добавки), обычно применяемые в глазных каплях, и в качестве добавок, можно упомянуть изотонический агент, буферный агент, поверхностно-активное вещество, стабилизатор, консервант и подобные. В качестве изотонического агента, можно упомянуть хлорид натрия, глицерин и подобные, в качестве буферного агента, можно упомянуть фосфат натрия, ацетат натрия, борную кислоту, буру, лимонную кислоту, цитрат натрия и подобные, в качестве поверхностно-активного вещества, можно упомянуть полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксилстеарат, полиоксиэтиленовое касторовое масло, полиоксиэтиленгидрогенизированное касторовое масло и подобные, в качестве стабилизатора, можно упомянуть цитрат натрия, эдетат натрия и подобные, и в качестве консерванта, можно упомянуть хлорид бензалкония, парабен и подобные.

pH глазных капель может находиться в пределах, которые допустимы для офтальмологических составов, он находится в пределах pH от 4 до 8, а более предпочтительно в пределах pH от 5 до 7.

В случае получения глазных мазей, их можно получить, применяя широко применяемые основы, и в качестве основы можно упомянуть белый вазелин, жидкий парафин и подобные.

В случае приготовления пероральных составов, таких как таблетки, капсулы, гранулы, порошки и подобные, их можно получить добавлением наполнителя, смазывающего вещества, связующего вещества, разрыхлителя, покрывающего агента, пленочного агента и подобных, при необходимости. В качестве наполнителя можно упомянуть лактозу, кристаллическую целлюлозу, крахмал, растительное масло и подобные, в качестве смазывающего вещества можно упомянуть стеарат магния, тальк и подобные, в качестве связующего можно упомянуть гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон и подобные, в качестве разрыхлителя можно упомянуть карбоксиметилцеллюлозу кальция, низкозамещенную гидроксипропилметилцеллюлозу и подобные, в качестве покрывающего агента можно упомянуть гидроксипропилметилцеллюлозу, макрогол, силиконовую смолу и подобные, и в качестве пленочного агента можно упомянуть желатиновую пленку и подобные.

Способ введения терапевтического агента или подобных настоящего изобретения можно подходящим образом изменять в зависимости от лекарственной формы, тяжести симптомов у пациента, которому осуществляют введение, возраста, веса тела, пути введения, решения доктора и подобных, и в случае комбинированного лекарственного средства, содержащего омиденепаг или его сложный эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, его можно вводить 1-5 раз в день, предпочтительно один или два раза в день, и самое предпочтительное один раз в день. Когда состав, содержащий омиденепаг или его сложный эфир или его соль, и состав, содержащий один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, вводят одновременно, каждый состав можно вводить в различные моменты времени или одновременно 1-3 раза в день, предпочтительно один или два раза в день, и самое предпочтительное один раз в день. В частности, при совместном введении, когда составы вводят в различные моменты времени, порядок введения составов не ограничен, и после введения одного

состава, другой состав можно вводить в течение 12 ч, обычно в течение 6 ч, более предпочтительно в течение 1 ч, более предпочтительно в течение 30 мин, особенно предпочтительно в течение 5 мин, и самое предпочтительное в кратчайшие сроки. В вышеупомянутом способе введения в случае введения глазных капель, предпочтительно вводить от 1 до 3 капель за один раз, более предпочтительно вводить 1 или 2 капли, и самое предпочтительное вводить 1 каплю.

Подробное описание приведенного выше терапевтического агента или подобных настоящего изобретения также применимо к профилактическому или терапевтическому агенту для глаукомы или глазной гипертензии настоящего изобретения, содержащему омиденепак или его сложный эфир или его соль, который характеризуется применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли. Подробное описание приведенного выше терапевтического агента или подобных настоящего изобретения также применимо к агенту, снижающему внутриглазное давление настоящего изобретения, который характеризуется тем, что комбинируют омиденепак или его сложный эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли. Подробное описание приведенного выше терапевтического агента или подобных настоящего изобретения также применимо к агенту, снижающему внутриглазное давление настоящего изобретения, содержащему омиденепак или его сложный эфир или его соль, который характеризуется применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

Кроме того, подробное описание приведенного выше терапевтического агента или подобных настоящего изобретения также применимо к варианту осуществления настоящего изобретения, упомянутому ниже.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой композицию для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии, содержащую омиденепак или его сложный эфир или его соль, который характеризуется введением в комбинации с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой профилактический или терапевтический способ для глаукомы или глазной гипертензии, включающий: введение терапевтически эффективного количества омиденепага или его эфира или его соли, и терапевтически эффективного количества одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, в комбинации нуждающемуся субъекту.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение комбинации омиденепага или его сложный эфир или его соли, и одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли для получения лекарственного средства для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение омиденепага или его эфира или его соли для получения лекарственного средства для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии, характеризующееся применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой омиденепак или его сложный эфир или его соль для применения в профилактике или лечении глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой комбинацию омиденепага или его эфира или его соли, и одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, для применения в профилактике или лечении глаукомы или глазной гипертензии.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой композицию для снижения внутриглазного давления, содержащую омиденепак или его сложный эфир или его соль, которая характеризуется введением в комбинации с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ для снижения внутриглазного давления, включающий: введение терапевтически эффективного количества омиденепага или его эфира или его соли, и терапевтически эффективного количества одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли нуждающемуся субъекту.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение комбинации омидененапа или его эфира или его соли, и одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, для получения лекарственного средства для снижения внутриглазного давления.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение омидененапа или его эфира или его соли для получения лекарственного средства для снижения внутриглазного давления, характеризующегося применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой омидененаг или его эфир или его соль для применения в снижении внутриглазного давления, который характеризуется применением одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой комбинацию омидененапа или его эфира или его соли, и одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли для применения, в снижении внутриглазного давления.

Примеры

Далее показаны примеры составов и фармакологические тесты, но они предоставлены для лучшего понимания настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Примеры составов.

Конкретные примеры составов глазных капель и глазных мазей, содержащих омидененаг или его сложный эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, согласно настоящему изобретению показаны ниже.

Способ получения 1.

Глазные капли (в 100 мл)

Омидененаг изопропил 0,002 г

Дигидрат моногидрохлорида рипасудила 0,4896 г

Дигидрофосфат натрия 0,15 г

Глицерин - подходящее количество

Полиоксил 35 касторовое масло 1,7 г

Эдетат натрия 0,05 г

Хлорид бензалкония 0,005 г

Разбавленная хлористоводородная кислота - подходящее количество

Гидроксид натрия - подходящее количество

Очищенная вода - подходящее количество

Способ получения 2.

Глазные капли (в 100 мл)

Омидененаг изопропил 0,002 г

Нетарсудил 0,02 г

Дигидрофосфат натрия 0,15 г

Глицерин - подходящее количество

Полиоксил 35 касторовое масло 1,7 г

Эдетат натрия 0,05 г

Хлорид бензалкония 0,005 г

Разбавленная хлористоводородная кислота - подходящее количество

Гидроксид натрия - подходящее количество

Очищенная вода - подходящее количество

Способ получения 3.

Глазные капли (в 100 мл)

Омидененаг изопропил 0,002 г

Нетарсудил димезилат 0,02 г

Дигидрофосфат натрия 0,15 г

Глицерин - подходящее количество

Полиоксил 35 касторовое масло 1,7 г

Эдетат натрия 0,05 г

Хлорид бензалкония 0,005 г

Разбавленная хлористоводородная кислота - подходящее количество

Гидроксид натрия - подходящее количество

Очищенная вода - подходящее количество

Способ получения 4.

Глазная мазь (в 100 г)

Омиденепаг изопропил 0,01 г

Дигидрат моногидроксида рипасудила 0,5 г

Жидкий парафин 10,0 г

Белый вазелин - подходящее количество

Способ получения 5.

Глазная мазь (в 100 г)

Омиденепаг изопропил 0,01 г

Нетарсудил 0,5 г

Жидкий парафин 10,0 г

Белый вазелин - подходящее количество

В вышеуказанном рецепте, изменяя тип и количество омиденепага или его эфира или его соли, одного или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, и добавки (добавок), можно получить глазные капли и глазные мази, содержащие требуемую комбинацию и требуемую концентрацию (концентрации).

Фармакологический тест.

Пример 1.

Для того чтобы исследовать пригодность комбинации омиденепага или его эфира или его соли и рипасудила, исследовали эффект снижения внутриглазного давления при одновременном введении омиденепага изопропила и рипасудила экспериментальным животным (обезьяны с нормальным давлением).

Получение растворов соединения, которые будут тестировать.

(1) Получение основы.

К очищенной воде добавляли полиоксил 35 касторовое масло, глицерин, цитрат натрия, эдетат натрия и хлорид бензалкония, растворяя их, и после регулирования pH, очищенную воду добавляли для регулирования суммарного объема.

(2) Получение раствора омиденепага изопропила.

К очищенной воде добавляли омиденепаг изопропил, полиоксил 35 касторовое масло, глицерин, цитрат натрия, эдетат натрия и хлорид бензалкония, растворяя их, и после регулирования pH, очищенную воду добавляли для регулирования суммарного объема, получая 0,0006 в/о% раствор омиденепага изопропила.

(3) Получение физиологического соляного раствора.

Имеющийся в продаже физиологический соляной раствор (торговое название: Otsuka Normal Saline, полученный у Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) применяли как есть.

(4) Получение раствора рипасудила.

Имеющийся в продаже глазные капли рипасудила применяли как есть.

Способ тестирования.

Исследовали эффект снижения внутриглазного давления при when одновременном введении омиденепага изопропила и рипасудила. Для сравнения также исследовали эффект снижения внутриглазного давления при введении только омиденепага изопропила или рипасудила. В качестве контроля вводили основу и физиологический соляной раствор.

Лекарственные средства и животные, применяемые в тесте.

Раствор омиденепага изопропила: 0,0006 в/о% раствор омиденепага изопропила (объем глазных капель: 20 мкл).

Раствор рипасудила: глазные капли рипасудила (торговое название: Glanatec (зарегистрированный товарный знак) глазные капли 0,4%, объем глазных капель: 20 мкл).

Экспериментальные животные: яванский макак (пол: мужской, 7 обезьян на группу).

Способ введения и способ измерения.

[1] Совместное введение омиденепага изопропила и рипасудила.

(1) Каплю 0,4% глазных капель гидрохлорида оксибупрокаина (торговое название: Benoxil (зарегистрированный товарный знак) глазные капли 0,4%) наносили на один глаз экспериментального животного, и проводили местную анестезию.

(2) Непосредственно после введения раствора соединения, которое тестируют, внутриглазное давление измеряли, и данную величину устанавливали как исходное внутриглазное давление.

(3) Раствор омиденепага изопропила наносили на один глаз экспериментального животного (контралатеральный глаз не обрабатывали). Через короткий промежуток времени (примерно через 5 мин) раствор рипасудила наносили на тот же глаз.

(4) Через 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч после нанесения раствора омиденепага изопропила на глаз одну глазную каплю гидрохлорида оксибупрокаина 0,4% наносили на глаз для измерения внутриглазного давления соответственно, и после местной анестезии измеряли внутриглазное давление. Кроме того, внутриглазное давление измеряли каждые три раза, и среднее значение показано в результатах.

[2] Однократное введение омиденепаг изопропила.

Тест проводили тем же способом, как приведенный выше тест на совместное введение за исключением замены раствора рипасудила на физиологический соляной раствор.

[3] Однократное введение рипасудила.

Тест проводили тем же способом, как приведенный выше тест на совместное введение, за исключением замены раствора миденепаг изопропила на основу.

[4] Контроль.

Тест проводили тем же способом, как приведенный выше тест на совместное введение, за исключением замены раствора миденепаг изопропила на основу и замены раствора рипасудила на физиологический соляной раствор.

Результаты и обсуждение.

Изменение значений внутриглазного давления с течением времени для каждой группы введения показано на фиг. 1 и в табл. 1. Изменения значений внутриглазного давления показаны как среднее значение $\pm$ SEM разности от значения (0 ч) до введения семи обезьянам в каждой группе относительно каждого момента времени измерения для каждого индивидуума. В настоящем изобретении, значимость оценивали критерием Даннетта-Хсу, и уровень значимости по отношению к контрольной группе показан как *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ и ***: $p < 0,001$, уровень значимости по отношению к группе, получавшей омиденепаг изопропил, показан как $\dagger\dagger$: $p < 0,01$ и $\dagger\dagger\dagger$: $p < 0,001$, и уровень значимости по отношению к группе, получавшей рипасудил, показан как #: $p < 0,05$, ##: $p < 0,01$ и ###: $p < 0,001$.

Таблица 1

Время после закапывания	2	4	6	8	24
контроль	0,4	-0,1	-0,2	0,4	0,3
Омиденепаг изопропил	0,0	-1,2	-0,7	-0,6	-0,1
Рипасудил	-2,7	-1,6	-1,6	-0,8	0,0
совместное применение омиденепаг изопропил/рипасудил	-2,8	-3,3	-3,0	-1,9	-0,8

Как ясно видно из фиг. 1 и табл. 1, группа, которой одновременно вводили омиденепаг изопропил и рипасудил, показала более превосходное действие, снижающее внутриглазное давление, и устойчивый эффект действия, чем группа, которой вводили одно лекарственное средство, то есть группа, которой вводили омиденепаг изопропил, и группа, которой вводили рипасудил. Во все моменты измерения величины изменения значений внутриглазного давления для группы с одновременным введением омиденепаг изопропила и рипасудила были больше, чем сумма величин изменения значений внутриглазного давления для группы, которой вводили омиденепаг изопропил, и группы, которой вводили рипасудил, и подтверждали синергетический эффект действия, снижающего внутриглазное давление.

Из приведенного выше обнаружили, что смешав омиденепаг или его сложный эфир или его соль с рипасудилом, можно получить синергический эффект действия, снижающего внутриглазное давление, и устойчивый эффект действия.

Пример 2.

Для того чтобы исследовать пригодность комбинации омиденепага или его эфира или его соли и нетарсудила, исследовали эффект снижения внутриглазное давление при одновременном введении омиденепаг изопропила и нетарсудила экспериментальным животным (обезьяны с нормальным давлением).

Получение растворов соединений, которые будут тестировать.

(1) Получение основы раствора миденепаг изопропила.

Получение раствора соединения, которое будут тестировать.

К очищенной воде добавляли полиоксил 35 касторовое масло, глицерин, цитрат натрия, эдетат натрия и хлорид бензалкония, растворяя их, и после регулирования pH, очищенную воду добавляли для регулирования суммарного объема.

(2) Получение раствора миденепаг изопропила.

К очищенной воде добавляли омиденепаг изопропил, полиоксил 35 касторовое масло, глицерин, цитрат натрия, эдетат натрия и хлорид бензалкония, растворяя их, и после регулирования pH, очищенную воду добавляли для регулирования суммарного объема, получая 0,0006 в/о% раствор миденепаг изопропила.

(3) Получение раствора нетарсудила.

Димезилат нетарсудила растворяли в физиологическом соляном растворе, содержащем агент, способствующий растворению, и затем, раствор нетарсудила, имеющий требуемую концентрацию, получали, применяя общепринятый способ.

Способ тестирования.

Исследовали эффект снижения внутриглазного давления при одновременном введении омиденепаг изопропила и нетарсудила. Для сравнения также исследовали эффект снижения внутриглазного давления при отдельном введении омиденепаг изопропила или нетарсудила. В качестве контроля, вводили основу раствора миденепаг изопропила и основу раствора нетарсудила.

Лекарственные средства и животные, применяемые в тесте.

Раствор миденепак изопропила: 0,0006 в/о% раствор миденепак изопропила (объем глазных капель: 20 мкл).

Раствор нетарсудила: 0,01 в/о% раствор нетарсудила (объем глазных капель: 20 мкл).

Экспериментальные животные: яванский макак (пол: мужской, 8 обезьян на группу).

Способ введения и способ измерения.

[1] Совместное введение омиденепак изопропила и нетарсудила.

(1) Каплю 0,4% глазных капель гидрохлорида оксипупрокаина (торговое название: Benoxil (зарегистрированный товарный знак) глазные капли 0,4%) наносили на один глаз экспериментального животного, и проводили местную анестезию.

(2) Непосредственно после введения раствора соединения, которое тестируют, измеряли внутриглазное давление, и данную величину устанавливали как исходное внутриглазное давление.

(3) Раствор миденепак изопропила наносили на один глаз экспериментального животного (контралатеральный глаз не обрабатывали). Через короткий промежуток времени (примерно через 5 мин) раствор нетарсудила наносили на тот же глаз.

(4) Через 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч после нанесения раствора миденепак изопропила на глаз одну глазную каплю 0,4% гидрохлорида оксипупрокаина наносили на глаз для измерения внутриглазного давления соответственно, и после местной анестезии измеряли внутриглазное давление. Кроме того, внутриглазное давление измеряли каждые три раза, и среднее значение показано в результатах.

[2] Однократное введение омиденепак изопропила.

Тест проводили тем же способом, как приведенный выше тест с совместным введением, исключением замены раствора нетарсудила на основу раствора нетарсудила.

[3] Однократное введение нетарсудила.

Тест проводили тем же способом, как приведенный выше тест с совместным введением, за исключением замены раствора миденепак изопропила на основу раствора миденепак изопропила.

[4] Контроль.

Тест проводили тем же способом, как приведенные выше тест с совместным введением, за исключением замены раствора миденепак изопропила на основу раствора миденепак изопропила и замены раствора нетарсудила на основу раствора нетарсудила.

Результаты и обсуждение.

Изменение значений внутриглазного давления с течением времени для каждой группы введения показано на фиг. 2 и в табл. 2. Изменения значений внутриглазного давления показаны как среднее значение $\pm$ SEM разности от значения (0 ч) до введения семи обезьянам в каждой группе относительно каждого момента времени измерения для каждого индивидуума. В настоящем изобретении, значимость оценивали критерием Даннетта-Хсу, и уровень значимости по отношению к контрольной группе показан как *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ и ***: $p < 0,001$, уровень значимости по отношению к группе, получавшей омиденепак изопропил, показан как †: $p < 0,05$, ††: $p < 0,01$, †††: $p < 0,001$, и уровень значимости по отношению к группе, получавшей нетарсудил, показан как ##: $p < 0,01$ и ####: $p < 0,001$.

Таблица 2

Время после закапывания	2	4	6	8	24
контроль	0,3	0,1	0,1	0,1	-0,2
Омиденепак изопропил	-0,9	-2,5	-2,5	-2,3	-0,3
Нетарсудил	-1,5	-2,3	-3,0	-3,0	-0,8
совместное применение Омиденепак изопропила/нетарсудила	-2,8	-5,2	-6,0	-6,1	-1,4

Как ясно видно из фиг. 2 и табл. 2, группа, которой одновременно вводили омиденепак изопропил и нетарсудил, показала превосходное действие, снижающее внутриглазное давление, и устойчивый эффект действия, чем группа, которой вводили одно лекарственное средство, то есть группа, которой вводили омиденепак изопропил, и группа, которой вводили нетарсудил. Во все моменты измерения величины изменения значений внутриглазного давления для группы с одновременным введением омиденепак изопропила и нетарсудила были больше, чем сумма величин изменения значений внутриглазного давления для группы, которой вводили омиденепак изопропил, и группы, которой вводили нетарсудил, и подтверждали синергетический эффект действия, снижающего внутриглазное давление.

Из приведенного выше обнаружили, что смешав омиденепак или его сложный эфир или его соль с нетарсудилом, можно получить синергический эффект действия, снижающего внутриглазное давление, и устойчивый эффект действия.

Промышленная применимость

Когда омиденепак или его сложный эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, смешивают и вводят в глаз, усиливают действие, снижающее внутриглазное давление. Следовательно, настоящее изобретение является пригодным в качестве профилактического или терапевтического агента для глаукомы или глазной гипертензии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Терапевтическая композиция против глаукомы или глазной гипертензии, которая представляет собой комбинированное лекарственное средство, содержащее омиденепаг изопропил или его фармакологически приемлемую соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их фармакологически приемлемой соли.

2. Терапевтическая композиция по п.1, где ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, представляет собой дигидрат моногидрохлорида рипасудила.

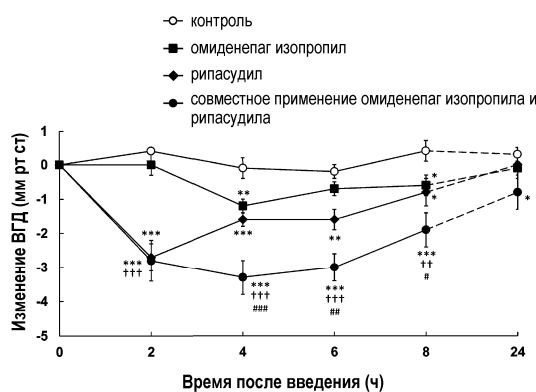
3. Терапевтическая композиция по п.1, где ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, представляет собой димезилат или дигидрохлорид нетарсудила.

4. Применение терапевтической композиции, содержащей омиденепаг изопропил или его фармакологически приемлемую соль, для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии, где терапевтическую композицию применяют в комбинации с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их фармакологически приемлемой соли.

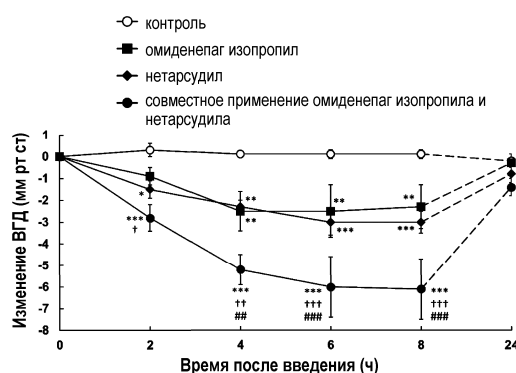
5. Применение по п.4, где терапевтическую композицию вводят раздельно или одновременно с одним или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их фармакологически приемлемой соли.

6. Применение по п.4 или 5, где ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, представляет собой дигидрат моногидрохлорида рипасудила.

7. Применение по п.4 или 5, где ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, представляет собой димезилат или дигидрохлорид нетарсудила.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2