



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.05.31

(21) Номер заявки

201992004

(22) Дата подачи заявки

2018.04.03

(51) Int.Cl. A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В СПОСОБЕ ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 17164765.4

(32) 2017.04.04

(33) EP

(43) 2020.02.20

(86) PCT/EP2018/058486

(87) WO 2018/185098 2018.10.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

КИНАРУС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Бауш Александр, Райт Мэттью (CH)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-2007208043

DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 15 March 2009 (2009-03-15), FISCHER TAMAS: "[A new possible strategy for prevention and preventive treatment of age-related macular degeneration resting on recent clinical and pathophysiological observations].", XP002774493, Database accession no. NLM19258246 Abstract & ORVOSI HETILAP 15 MAR 2009, vol. 150, no. 11, 15 March 2009 (2009-03-15), pages 503-512, ISSN: 0030-6002

T Murata ET AL.: "Peroxisome proliferator-acti vated receptor-gamma ligands inhibit choroidal neovascularization", Investigative ophthalmology & visual science, 1 July 2000 (2000-07-01), pages 2309-2317, XP055413039, UNITED STATES Retrieved from the Internet: URL: <http://iovs.arvojournals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/iovs/932908/7g070002309.pdf> abstract

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; May 2011 (2011-05), LU BOYU ET AL.: "Therapeutic Effect of Fenofibrate on Age Related Macular Degeneration", XP002774494, Database accession no. PREV201200526350 abstract & ARVO ANNUAL MEETING ABSTRACT SEARCH AND PROGRAM PLANNER, vol. 2011, May 2011 (2011-05), page 4010, ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION-FOR-RESEARCH-IN-VISION-AND-OPH THALMOLOGY (ARVO); FT LAUDERDALE, FL, USA; MAY 01 -05, 2011 JP-A-2010235535

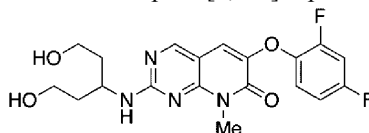
MARISOL DEL V CANO ET AL.: "Ligands as Potential Therapeutic Agents for Wet Age-Related Macular Degeneration", PPAR RESEARCH, vol. 2008, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 1-5, XP055413036, US ISSN: 1687-4757, DOI: 10.1155/2008/821592 the whole document WO-A1-2004014907

US-A1-2005107408

DAVID M GOLDSTEIN ET AL.: "Selective p38 alpha Inhibitors Clinically Evaluated for the Treatment of Chronic Inflammatory Disorders", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 53, no. 6, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 2345-2353, XP002661146, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM9012906 [retrieved on 2009-12-01] abstract table 1 page 2351, column 2, paragraph 2-3

HUOYAN JI ET AL.: "PPARI agonist pioglitazone inhibits microglia inflammation by blocking p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways", INFLAMMATION RESEARCH ; OFFICIAL JOURNAL OF: THE INTERNATIONAL ASSOCIATION OF INFLAMMATION SOCIETIES THE EUROPEAN HISTAMINE RESEARCH SOCIETY, BIRKHAUSER-VERLAG, BA, vol. 59, no. 11, 21 May 2010 (2010-05-21), pages 921-929, XP019825772, ISSN: 1420-908X abstract

(57) В изобретении предложена фармацевтическая комбинация, предназначенная для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, содержащая: (a) агонист PPAR и (b) ингибитор киназы p38, где указанный ингибитор киназы p38 представляет собой памапимод (6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, формула III)



Формула III

или его фармацевтически приемлемую соль, и указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль. Также предложен набор, включающий указанную фармацевтическую комбинацию и инструкции по применению указанного набора.

043539 B1

043539 B1

---

### Область техники

Изобретение относится к фармацевтической комбинации, предназначенной для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств.

### Уровень техники

Офтальмологические заболевания или расстройства часто представляют собой изнуряющие заболевания, приводящие к полной или частичной слепоте. Например, в развитых странах возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной слепоты у людей старше 60 лет. Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что 8,7% населения в мире имеет ВМД, и с увеличением продолжительности жизни прогнозируемое количество людей с этим заболеванием составит примерно 196 миллионов в 2020 году, достигнув 288 миллионов в 2040 году. Примерно 1,75 миллиона американцев страдают ВМД, и это количество, как ожидается, к 2020 году возрастет почти до 3 миллионов. В настоящее время не существует какой-либо терапии для лечения сухой медленно прогрессирующей атрофической формы ВМД. Таким образом, в области медицины существует значительная неудовлетворенная потребность в лечении офтальмологических заболеваний или расстройств, таких как ВМД.

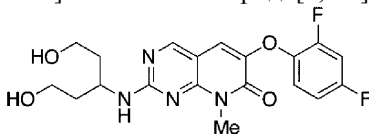
### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении было неожиданно обнаружено, что фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор p38, например соединение формулы III, как определено ниже, такое как памапимод, подходят для предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств, в частности макулярной дегенерации, такой как ВМД.

В стандартной модели, принятой в исследовании ВМД, было неожиданно обнаружено, что лечение указанной комбинацией обеспечивает синергетический эффект. Соответственно, в первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, предназначенная для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, содержащая:

- (a) агонист PPAR; и
- (b) ингибитор киназы p38,

где указанный ингибитор киназы p38 представляет собой памапимод (6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, формула III)



Формула III

или его фармацевтически приемлемую соль, и указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен набор, предназначенный для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, включающий фармацевтическую комбинацию, определенную выше, содержащую:

- (a) агонист PPAR; и
- (b) ингибитор киназы p38; и инструкции по применению набора.

### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показано различие в толщине сетчатки в области CNV по сравнению с общей толщиной сетчатки. (STR001=пиоглитазон HCl; STR002=памапимод). На фиг. 2 показана изолектин-положительная область, определенная на каждом участке поражения CNV (критерий Крускала-Уоллиса с последующим критерием множественных сравнений Данна, \*P=0,025, \*\*P<0,07, \*\*\*P=0,0001, \*\*\*\*P<0,0001). (STR001=пиоглитазон HCl; STR002=памапимод).

### Подробное описание изобретения

Для толкования настоящего изобретения используются следующие определения, и в соответствующих случаях термины, употребляемые в единственном числе, будут также включать множественное число, и наоборот. Следует понимать, что терминология, применяемая в настоящем изобретении, предназначена исключительно для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в сочетании с конкретным аспектом, вариантом реализации или примером изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту реализации или примеру, описанному в настоящем изобретении, если они не являются несовместимыми с ними. Все признаки, раскрытые в настоящем изобретении (включая прилагаемые формулу изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии любого способа или процесса, раскрытые таким образом, могут быть объединены в любую комбинацию, за исключением комбинаций, где по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничивается деталями какого-либо вариан-

та реализации. Настоящее изобретение распространяется на любой новый признак или любую новую комбинацию признаков, раскрытых в настоящем изобретении (включая прилагаемые формулы изобретения, реферат и чертежи), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого способа или процесса, раскрытых таким образом.

Термины "содержащий", "имеющий" и "включающий" следует понимать как открытые термины (т.е. обозначающие "включающий, но не ограниченный этим"), если не указано иное.

Термин "офтальмологические заболевания или расстройства" предназначен для обозначения медицинских состояний глаза, обычно называемых офтальмологическими заболеваниями или расстройствами, и известных в данной области. Соответственно, подразумевается, что термин "офтальмологические заболевания или расстройства" включает, но не ограничивается ими, заболевания или расстройства, выбранные из: отслоек и разрывов сетчатки, таких как первичная и вторичная отслойка сетчатки и ретиношизис; окклюзий сосудов сетчатки, таких как окклюзия артерии сетчатки и окклюзия вен сетчатки; ретинопатии, такой как гипертензивная ретинопатия, ретинопатия недоношенных и центральная серозная ретинопатия; идиопатическая ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, витреоретинопатия; васкулопатий, связанных с телеангиэктазиями или аневризмами; ретинопатий, связанных с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, тяжелой миастенией, увеоретинозом или сахарным диабетом; макулярной дегенерации, такой как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственная макулярная дегенерация (ювенильная макулярная дегенерация), такая как пигментный ретинит (пигментная ретинопатия), болезни Беста, болезни Штаргардта и болезни Сорсби, диабетической ретинопатии (ретинопатия диабетическая), миопической макулярной дегенерации, макулярной дегенерации вследствие воспаления (ретинит), такой как синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражения сетчатки системными лекарствами, такого как хлорохиновая ретинопатия (макулопатия по типу "бычьего глаза"); эпиретинальной мембраны; периферической ретинальной дегенерации; наследственной ретинальной дистрофии; ретинального кровоизлияния; разделения слоев сетчатки и макулярного отека.

Термин "макулярная дегенерация" относится к группе офтальмологических заболеваний или расстройств и расстройств, поражающих желтое пятно сетчатки, таких как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственная макулярная дегенерация (ювенильная макулярная дегенерация), например, пигментный ретинит (пигментная ретинопатия), болезнь Беста, болезнь Штаргардта, болезнь Сорсби, диабетическая ретинопатия (ретинопатия диабетическая), миопическая макулярная дегенерация, макулярная дегенерация вследствие воспаления (ретинит), например, синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражения сетчатки системными лекарствами, например, хлорохиновая ретинопатия (макулопатия "бычьего глаза").

Термин "возрастная макулярная дегенерация" (ВМД) является общеизвестным специалистам в данной области техники и предназначен для обозначения влажной (экссудативной) ВМД и сухой (неэкссудативной) ВМД. Термин "сухая ВМД" обозначает географическую атрофию (GA), которая, как известно специалистам в данной области техники, представляет собой тяжелую форму сухой ВМД.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" соединения обозначает соль, которая является фармацевтически приемлемой и обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобными; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и подобные; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, или замещен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координирован с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтианоламин, триэтианоламин, триметамин, N-метилглюкамин и подобными. Предпочтительные соли включают кислотно-аддитивные соли, образованные хлористоводородной кислотой.

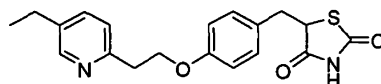
Термины "субъект" и "пациент" в настоящем изобретении используются взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим, в частности людям.

Применяемый в настоящем изобретении термин "примерно" относится к +/-10% от данного измерения.

Агонисты PPAR.

Используемый в настоящем изобретении термин "агонист PPAR" относится к лекарственному средству, которое активирует рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR), например, гамма-рецептор PPAR, альфа-рецептор PPAR, дельта-рецептор PPAR или их комбинации, и включает агонисты PPAR-гамма. В частности, в фармацевтических комбинациях согласно настоящему изобретению применяют тиазолидиндионовый агонист PPAR. Подходящие тиазолидиндионовые агонисты PPAR представляют собой, например, пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, в частности, пиоглитазона гидрохлорид.

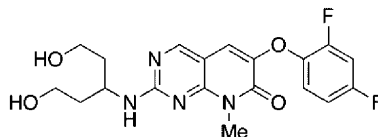
Пиоглитазон описан, например, в патенте США № 4687777 или в Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89, и представлен структурной формулой, указанной ниже:



Активация PPAR агонистом PPAR обычно является сильной в диапазоне значений от малых наномолей до микромолей, например в диапазоне от 0,1 нМ до 100 мкМ. В некоторых вариантах реализации активация PPAR является слабой или частичной, то есть в способах согласно настоящему изобретению применяют агонист PPAR, который обеспечивает максимальную активацию рецептора PPAR в системе анализа по гену-репортеру, от 10 до 100% по сравнению со стандартным агонистом PPAR, который, как известно, вызывает максимальную активацию PPAR.

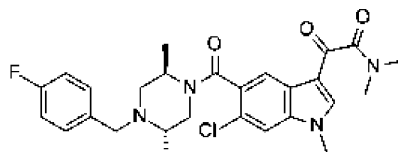
Ингибиторы киназы p38.

Термин "ингибитор киназы p38" или "ингибитор p38", оба из которых взаимозаменяемо применяют в настоящем изобретении, относится к лекарственному средству, которое ингибирует протеинкиназу, активированную митогеном p38 (MAP), такую как p38-альфа (MAPK14), p38-бета (MAPK11), p38-гамма (MAPK12/ERK6) и/или p38-дельта (MAPK13/SAPK4). Примеры ингибиторов p38 включают памапимод, имеющий химическое наименование 6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он и химическую формулу III, или его фармацевтически приемлемую соль.



Формула III

Памапимод и его синтез описан, например, в WO 2008/151992 и в WO 2002/064594 и, например, в Hill RJ, Dabbagh K, Phippard D, Li C, Suttmann RT, Welch M, Papp E, Song KW, Chang KC, Leaffer D, Kim Y-N, Roberts RT, Zabka TS, Aud D, Dal Porto J, Manning AM, Peng SL, Goldstein DM, and Wong BR; Pamipimod, a Novel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor: Preclinical Analysis of Efficacy and Selectivity J Pharmacol Exp Ther. December 2008 327:610-619.



Фармацевтические комбинации.

Как указано выше, в первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

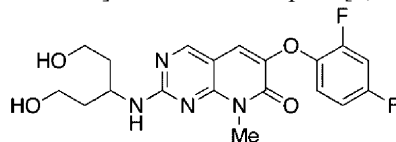
- (a) агонист PPAR; и
- (b) ингибитор киназы p38,

предназначенная для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанные офтальмологические заболевания или расстройства выбраны из группы, состоящей из отслоек и разрывов сетчатки, таких как первичная и вторичная отслойка сетчатки и ретиношизис; окклюзий сосудов сетчатки, таких как окклюзия артерии сетчатки и окклюзия вен сетчатки; ретинопатии, такой как гипертензивная ретинопатия, ретинопатия недоношенных и центральная серозная ретинопатия; идиопатическая ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, витреоретинопатия; васкулопатий, связанных с телеангиэктазиями или аневризмами; ретинопатий, связанных с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, тяжелой миастенией, увеоретинитом или сахарным диабетом; макулярной дегенерации, такой как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственная макулярная дегенерация (ювенильная макулярная дегенера-

ция), такая как пигментный ретинит (пигментная ретинопатия), болезни Беста, болезни Штаргардта и болезни Сорсби, диабетической ретинопатии (ретинопатия диабетическая), миопической макулярной дегенерации, макулярной дегенерации вследствие воспаления (ретинит), такой как синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражения сетчатки системными лекарствами, такого как хлорохиновая ретинопатия (макулопатия по типу "бычьего глаза"); эпиретинальной мембраны; периферической ретиальной дегенерации; наследственной ретиальной дистрофии; ретиального кровоизлияния; разделения слоев сетчатки и макулярного отека.

Подходящие агонисты PPAR являются такими, как определено выше. В предпочтительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой агонист PPAR гамма, в частности, пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль. В особенно предпочтительном варианте реализации указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазона гидрохлорид.

Подходящий ингибитор киназы р38 представляет собой памапимод (6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, формула III)



Формула III

или его фармацевтически приемлемую соль, и указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой, например, объединенный препарат или фармацевтическую композицию для одновременного, отдельного или последовательного применения. Используемый в настоящем документе термин "объединенный препарат", в частности, определяет "набор частей" в том смысле, что указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 можно дозировать независимо, либо в отдельной форме, например в форме отдельных таблеток, либо посредством применения различных фиксированных комбинаций с различными количествами активных ингредиентов. Соотношение количества агониста PPAR к количеству ингибитора р38, которое следует вводить в объединенный препарат, можно изменять, например, для того, чтобы удовлетворить потребности подгруппы пациентов, подлежащих лечению, или потребностям одного пациента, которые могут различаться в зависимости от возраста, пола, массы тела и т. д. пациента. Отдельные части объединенного препарата (набор частей) можно вводить одновременно или последовательно, то есть в хронологическом порядке, например в разные моменты времени и с одинаковыми или разными интервалами времени для любой части набора.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинации с фиксированными дозами (FDC), которая включает агонист PPAR и ингибитор р38, объединенные в одной лекарственной форме, имеющей заданную комбинацию соответствующих доз.

Фармацевтическую комбинацию также можно применять в качестве дополнительной терапии. В настоящем документе термин "дополнительная" или "дополнительная терапия" обозначает совокупность реагентов для применения в терапии, при этом субъект, получающий терапию, начинает первый режим лечения одним или более реагентами до начала второго режима лечения одним или более другими реагентами в дополнение к первому режиму лечения, таким образом, не все реагенты, применяемые в терапии, начинают принимать одновременно. Например, добавление терапии ингибитором р38 пациенту, уже получающему терапию агонистом PPAR, и наоборот.

В особенно предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию, то есть комбинацию с фиксированной дозой.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой объединенный препарат.

Количество вводимого агониста PPAR и ингибитора р38 изменяют в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание и его тяжесть, в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с этим случаем, включая, например, конкретный вводимый агонист PPAR, путь введения, состояние, подлежащее лечению, целевую область, подлежащую лечению, и субъект или хозяин, подлежащий лечению.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей агонист PPAR и ингибитор р38, где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 присутствуют в терапевтически эффективном количестве.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR и ингибитор р38, где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 обеспечивают синергетический терапевтический эффект, т.е. где указанный агонист PPAR и указанный ингибитор р38 присутствуют в количестве, обеспечивающем синергетический терапевтиче-

ский эффект.

В настоящем изобретении термин "синергетический" означает, что эффект, достигаемый с помощью фармацевтических комбинаций согласно настоящему изобретению, больше, чем сумма эффектов, которые являются результатом применения агентов, а именно агониста PPAR и ингибитора р38, в качестве монотерапии. Преимущественно такая синергия обеспечивает большую эффективность при тех же дозах.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 15 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,1 до примерно 7,5 мг, или от примерно 0,1 до примерно 5 мг, или от примерно 5 до примерно 15 мг, или от примерно 2 до примерно 10 мг. В предпочтительном варианте реализации количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет от примерно 2 до примерно 10 мг, предпочтительно примерно 5 мг. Когда указанный агонист PPAR находится в форме фармацевтически приемлемой соли, количества агониста PPAR, предложенного в настоящем изобретении, рассчитывают на основе соответствующего свободного основания.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, или примерно 12, предпочтительно примерно 5 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно пиоглилизона гидрохлорид, при этом количество пиоглилизона в комбинации составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, или примерно 12, предпочтительно примерно 5 мг (на основе свободного основания пиоглилизона).

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглилизон или его фармацевтически приемлемую соль, при этом количество пиоглилизона или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации является ниже дозы, обычно необходимой для лечения диабета посредством пиоглилизона или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до примерно 400 мг, или от примерно 1 до примерно 350 мг, или от примерно 1 до примерно 300 мг, или от примерно 1 до примерно 250 мг, или от примерно 1 до примерно 200 мг, или от примерно 1 до примерно 150 мг, или от примерно 1 до примерно 125 мг, или от примерно 1 до примерно 100 мг, или от примерно 10 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 20 до примерно 100 мг, или от примерно 30 до примерно 100 мг, или от примерно 40 до примерно 100 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг, или от примерно 75 до примерно 100 мг.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет примерно 25, примерно 50, примерно 75, примерно 125, примерно 150, или примерно 300 мг.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет примерно 2, примерно 6, примерно 12, примерно 25, примерно 50, примерно 75, или примерно 150 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет примерно 50, примерно 75, или примерно 150, наиболее предпочтительно примерно 75 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая памапимод или его фармацевтически приемлемую соль и агонист PPAR, при этом количество памапимода в комбинации составляет примерно 2, примерно 6, примерно 12, примерно 25, примерно 50, примерно 75, или примерно 150 мг.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 15 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,1 до примерно 7,5 мг, или от примерно 0,1 до примерно 5 мг, или от примерно 1 до примерно 15 мг, или от примерно 2 до примерно 10 мг; и при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от

примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до примерно 400 мг, или от примерно 1 до примерно 350 мг, или от примерно 1 до примерно 300 мг, или от примерно 1 до примерно 250 мг, или от примерно 1 до примерно 200 мг, или от примерно 1 до примерно 150 мг, или от примерно 1 до примерно 125 мг, или от примерно 1 до примерно 100 мг, или от примерно 10 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 20 до примерно 100 мг, или от примерно 30 до примерно 100 мг, или от примерно 40 до примерно 100 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг, или от примерно 75 до примерно 100 мг.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, при этом количество указанного агониста PPAR в комбинации составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, или примерно 12 мг; и при этом количество указанного ингибитора р38 в комбинации составляет примерно 2, примерно 6, примерно 12, примерно 25, примерно 50, примерно 75, или примерно 150 мг.

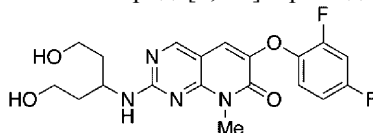
В особенно предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая памапимод или его фармацевтически приемлемую соль и пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль (например, пиоглитазона гидрохлорид), при этом количество памапимода или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации составляет от примерно 30 до примерно 100 мг, предпочтительно от примерно 40 до примерно 80 мг, наиболее предпочтительно примерно 75 мг (на основе свободного основания памапимода); и при этом количество пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации составляет от примерно 0,5 до примерно 10 мг, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 7,5 мг, наиболее предпочтительно примерно 5 мг (на основе свободного основания пиоглитазона).

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию (например, комбинацию с фиксированной дозой, как описано выше). В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию и включает другие медицинские или фармацевтические агенты, например, один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ и носителей.

Соединения формулы III для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта.

Как указано выше, соединения формулы III или их фармацевтически приемлемые соли отдельно, т.е., не в комбинации с агонистом PPAR, применяют для предотвращения и лечения офтальмологических заболеваний или расстройств.

Соединение формулы III представляет собой памапимод (6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, формула III).



Формула III.

Режимы введения и лечения.

В настоящем изобретении термины "лечение"/"лечить" включают: (1) задержку появления клинических симптомов статуса, расстройства или состояния, развивающегося у животного, особенно у млекопитающего и особенно у человека, которые могут быть поражены или предрасположены к статусу, расстройству или состоянию, но еще не испытывают или не демонстрируют клинических или субклинических симптомов статуса, расстройства или состояния; (2) ингибирование статуса, расстройства или состояния (например, прекращение, уменьшение или задержка прогрессирования заболевания или его рецидива в случае поддерживающего лечения, по меньшей мере, одного клинического или субклинического симптома); и/или (3) облегчение состояния (то есть регрессию статуса, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов). Польза для пациента, подлежащего лечению, является либо статистически значимой, либо, по меньшей мере, ощутимой для пациента или для врача. Однако следует понимать, что когда пациенту вводят лекарственное средство для лечения заболевания, результатом не всегда может быть эффективное лечение.

В настоящем изобретении термин "задержка прогрессирования" обозначает увеличение времени появления симптома офтальмологических заболеваний или расстройств или признака, связанного с офтальмологическими заболеваниями или расстройствами, или замедление увеличения тяжести симптома офтальмологических заболеваний или расстройств. Кроме того, "задержка прогрессирования", как используется в настоящем изобретении, включает в себя обратное течение или ингибирование прогрессирования заболевания. "Ингибирование" прогрессирования заболевания или осложнения заболевания у субъекта обозначает предотвращение или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнения заболевания у субъекта.



Превентивное лечение включает профилактическое лечение. В превентивных целях фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту, у которого подозревают наличие или у которого существует риск развития офтальмологических заболеваний или расстройств. Для терапевтического применения фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту, такому как пациент, уже страдающий офтальмологическими заболеваниями или расстройствами, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного устранения симптомов заболевания. Количества, эффективные для такого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания, предшествующей терапии, состояния здоровья субъекта и реакции на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. В случае, когда состояние субъекта не улучшается, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить постоянно, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни субъекта, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния субъекта.

В случае, когда статус субъекта улучшается, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить непрерывно; в качестве альтернативы доза вводимых лекарственных средств может быть временно уменьшена или введение временно приостановлено на определенный промежуток времени (то есть "отдых от лекарств").

Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению предпочтительно подходит для перорального, местного, инъекционного, глазного, местного глазного (например, субконъюнктивального, интравитреального, ретробульбарного или интракамерального) или системного (т.е. энтерального или парентерального) введения, более предпочтительно подходит для перорального, местного и/или инъекционного, наиболее предпочтительно подходит для перорального введения субъекту и содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента(ов) и один или более подходящих фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

Если не указано иное, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению получают способом, известным *per se*, например, с помощью традиционных способов смешивания, гранулирования, нанесения покрытия, растворения или лиофилизации. При приготовлении комбинации для пероральной лекарственной формы можно применять любые обычные фармацевтические среды, носители, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и тому подобное. Благодаря легкости их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные стандартные лекарственные формы для перорального применения, и в этом случае, очевидно, применяют твердые фармацевтические носители.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для перорального введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для перорального введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для местного глазного введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для местного глазного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для введения посредством инъекции. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для введения посредством инъекции предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для местного глазного введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для местного глазного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для системного, например, энтерального или парентерального введения. Предпочтительными являются комбинации для перорального введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация для системного введения предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например, комбинацию с фиксированной дозой.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту перорально, местно или посредством инъекции, более предпочтительно перорально.

Фармацевтическая комбинация для перорального или системного, например, энтерального или парентерального введения представляет собой, например, стандартную лекарственную форму, такую как таблетка, капсула или суппозиторий.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция представляет собой суспензию или раствор для глазного применения (например, глазные капли), или глазную мазь.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция представляет собой таблетку или капсулу, предпочтительно таблетку.

В дополнительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению подходит для глазного введения для доставки указанного агониста PPAR и указанного ингибитора киназы р38 в глаз(а) субъекта.

Разовое содержание активных ингредиентов в отдельной дозе само по себе не должно представлять собой терапевтически эффективное количество, поскольку такое количество может быть достигнуто путем введения множества дозированных единиц. Композиция согласно настоящему изобретению может содержать, например, от примерно 10 до примерно 100% терапевтически эффективного количества активных ингредиентов.

Если фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой объединенный препарат, указанный агонист PPAR не следует вводить в той же лекарственной форме, что и указанный ингибитор р38.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в дозе, которая включает дозу агониста PPAR, которая ниже дозы, необходимой для лечения диабета с применением указанного агониста PPAR. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в дозе, которая включает дозу агониста PPAR, которая в 8-20 раз ниже, чем максимальная доза, оцененная и протестированная для лечения диабета, в частности в 8-20 раз ниже максимальной дозы, оцененной и протестированной для лечения диабета у человека. Максимальная доза, оцененная и протестированная для лечения диабета у человека, например, для агонистов PPAR-альфа, таких как пиоглитазона гидрохлорид, обычно находится в диапазоне примерно 30-45 мг/день. В некоторых вариантах реализации при использованной дозе агониста PPAR побочные эффекты, наблюдаемые при лечении диабета с применением указанного агониста PPAR, уменьшены или отсутствуют. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в дозе, которая включает дозу агониста PPAR, которая ниже активной дозы для терапевтически релевантного противодиабетического или антидислипидемического эффекта агониста PPAR, в частности, дозы, которая является ниже активной дозы для противодиабетического или антидислипидемического действия агониста PPAR на человека.

Обычный режим дозирования пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли в лечении диабета включает от 15 до 45 мг пиоглитазона один раз в день. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят человеку перорально в дозе, включающей дозу пиоглитазона или его фармацевтически приемлемой соли, наиболее предпочтительно пиоглитазона гидрохлорида, составляющего 0,1-45 мг/день, предпочтительно 0,1-10 мг/день, более предпочтительно примерно 5 мг/день; и включающей дозу ингибитора р38, выбранного из памапимода или его фармацевтически приемлемой соли, составляющего 1-500 мг/день, предпочтительно 10-250 мг/день, более предпочтительно 25-150 мг/день, наиболее предпочтительно примерно 75 мг/день.

Способы идентификации пациентов, у которых существуют подозрения на наличие или риск развития офтальмологического заболевания или расстройства, также включены в настоящее изобретение. В некоторых вариантах реализации пациентов, у которых есть подозрения на наличие или риск развития глазного заболевания или расстройства, идентифицируют, например, с помощью анализов крови, исследования глаз, например визуальной активности или визуализации глазного дна. В некоторых вариантах реализации мониторинг успешности лечения и/или идентификацию субъекта, например, идентификацию субъекта, у которого подозревают наличие или который подвержен риску развития офтальмологического заболевания или расстройства, достигают путем улучшения симптомов зрения, таких как менее искаженное зрение (метаморфопсия), более быстрое восстановление зрительных функций после воздействия яркого света (фотостресс тест), повышение остроты зрения, менее размытое зрение, лучшая способность различать цвета (особенно темные от темных и светлые от светлых), улучшение контрастной чувствительности и тому подобное.

Режим дозирования.

Примерный режим лечения включает введение один раз в день, два раза в день или три раза в день через день, предпочтительно один раз в день и/или два раза в день. Комбинацию согласно настоящему изобретению обычно вводят несколько раз. Интервалы между однократными дозами могут составлять, например, менее суток, ежедневно или через день. Комбинация согласно настоящему изобретению может быть обеспечена в виде постоянного непрерывного лечения. Комбинация согласно настоящему изобретению также может быть предложена в режиме, в котором субъект получает циклы лечения, прерванные из-за отдыха от лекарств или периода отсутствия лечения. Таким образом, комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить в соответствии с выбранными выше интервалами в течение непрерывного периода, составляющего одну неделю или ее часть, в течение двух недель, в течение трех недель, в течение четырех недель, в течение пяти недель или в течение шести недель, а затем прекращать на период в течение одной недели или ее части, в течение двух недель, в течение трех недель, в течение

четырёх недель, в течение пяти недель или в течение шести недель. Комбинация интервала лечения и интервала отсутствия лечения называется циклом. Цикл можно повторять один или более раз. Два или более разных цикла можно применять в комбинации для повторения лечения один или более раз. Интервалы также могут быть нерегулярными, и можно руководствоваться либо ухудшением, либо улучшением состояния пациента, на которое указывают появление или ремиссия симптомов или объективное свидетельство появления или ремиссии заболевания. В таком случае терапия может быть начата и приостановлена по мере необходимости и возобновлена только тогда, когда симптомы или объективные меры указывают на возвращение заболевания. В предпочтительном варианте реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят один раз в день.

Изготавливаемые наборы/изделия.

В одном аспекте настоящего изобретения также предложен набор для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, содержащий фармацевтическую комбинацию, описанную в настоящем изобретении, и инструкции по применению набора. Предпочтительные агонисты PPAR и предпочтительные ингибиторы киназы р38, включенные в указанную фармацевтическую комбинацию, являются такими, как описано выше.

В некоторых вариантах реализации наборы включают носитель, упаковку или емкость, которая разделена на части для получения одной или более емкостей, таких как флаконы, пробирки и т.п., при этом каждая из емкостей содержит один из отдельных элементов, которые применяют в способе, описанном в настоящем изобретении. Подходящие емкости включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. В других вариантах реализации емкости изготавливают из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Изделия, предложенные в настоящем изобретении, в общем случае содержат одну или более фармацевтических комбинаций, раскрытых в настоящем изобретении, и упаковочные материалы. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, блистерные упаковки, бутылки, пробирки, ингаляторы, помпы, пакеты, флаконы, емкости, шприцы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранной композиции и предполагаемого способа введения и лечения.

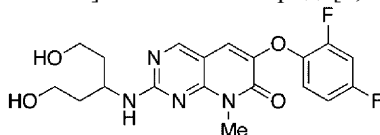
Предотвращение или лечение офтальмологических заболеваний или расстройств.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящем изобретении, т.е. фармацевтическая комбинация, предназначенная для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанные офтальмологические заболевания или расстройства выбраны из группы, состоящей из отслоек и разрывов сетчатки, таких как первичная и вторичная отслойка сетчатки и ретиношизис; окклюзий сосудов сетчатки, таких как окклюзия артерии сетчатки и окклюзия вен сетчатки; ретинопатии, такой как гипертензивная ретинопатия, ретинопатия недоношенных и центральная серозная ретинопатия; идиопатическая ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, витреоретинопатия; васкулопатий, связанных с телеангиэктазиями или аневризмами; ретинопатий, связанных с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, тяжелой миастенией, увеоретинитом или сахарным диабетом; макулярной дегенерации, такой как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственная макулярная дегенерация (ювенильная макулярная дегенерация), такая как пигментный ретинит (пигментная ретинопатия), болезни Беста, болезни Штаргардта и болезни Сорсби, диабетической ретинопатии (ретинопатия диабетическая), миопической макулярной дегенерации, макулярной дегенерации вследствие воспаления (ретинит), такой как синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражения сетчатки системными лекарствами, такого как хлорохиновая ретинопатия (макулопатия по типу "бычьего глаза"); эпиретинальной мембраны; периферической ретинальной дегенерации; наследственной ретинальной дистрофии; ретинального кровоизлияния; разделения слоев сетчатки и макулярного отека, содержащая:

(a) агонист PPAR; и

(b) ингибитор киназы р38,

где указанный ингибитор киназы р38 представляет собой мампимод (6-(2,4-дифторфеноксид)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, формула III)



Формула III

или его фармацевтически приемлемую соль, и указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

### Примеры

Настоящие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения без его ограничения.

Пример 1. Синергетическая защита, обеспечиваемая комбинацией агониста PPAR и ингибитора

P38, для предотвращения хориоидальной неоваскуляризации в мышинной модели возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

### Краткое описание

CNV (хориоидальная неоваскуляризация) у мышей или крыс является принятой моделью для имитации влажной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Модель индуцировали лазерной фотокоагуляцией, которая создает разрывы в мембране Бруха. Последующий патологический каскад включает воспаление, ангиогенез и протеолиз.

Исследование развития CNV проводили на мышинной модели для оценки эффективности пиоглитазона и памапимода, отдельно или в комбинации. Для индукции CNV в глазах мышей C57Bl/6J применяли три ожога лазером. Пиоглитазон или памапимод или комбинацию пиоглитазон/памапимод вводили группам животных перорально один раз в день, начиная за один день до обработки лазером. После 14 дней лечения комбинация пиоглитазон/памапимод уменьшала площадь новых сосудов и уменьшала толщину сетчатки в области CNV более, чем любой из агентов отдельно. Эти данные подтверждают возможность повышения эффективности комбинации агониста PPAR (пиоглитазон) и ингибитора P38 (памапимод) при лечении ВМД и связанных с ней заболеваний глаз.

### Способы

Манипуляции с животными.

Обращение с животными соответствовало Постановлению ARVO об использовании животных в исследованиях офтальмологии и зрения и Директиве ЕС 86/609/ЕЕС для экспериментов на животных, с использованием протоколов, одобренных и контролируемых Советом по экспериментам на животных Финляндии (Experimentica Ltd. animal номер лицензии ESAVI/219/04.10.07/2014).

Получали самцов мышей C57Bl/6J в возрасте 7 недель (Janvier Labs, Франция), и помещали их при постоянной температуре ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ) в среду с контролируемым освещением с неограниченным доступом к пище и воде.

Для индукции CNV животных анестезировали внутривенной инъекцией кетамина (37,5 мг/кг; Ketalar, Pfizer Oy Animal Health, Хельсинки, Финляндия) и медетомидина (0,45 мг/кг; Domitor, Orion Oy, Espoo, Finland). На роговицу наносили каплю 0,5% тропикамида (Santen), чтобы расширить зрачки. Лазерную фотокоагуляцию проводили один раз с применением диодного лазера 532 нм Lumenis Novus Spectra (Lumenis Ltd., Израиль), прикрепленного к щелевой лампе. Жидкое покрытие и гель Viscotears® (Novartis) применяли для аплантации роговицы. Осуществляли три поражения лазером на каждый глаз. После обработки лазером осуществляли обратное действие анестезии альфа-2-антагонистом медетомидина, атипамезолом (0,5 мг/кг внутривенно, Antisedan, Orion Pharma, Эспоо, Финляндия).

Обработка лекарственным средством.

Пероральные лекарственные формы готовили в носителе, доводили до  $4,8 \pm 0,05$  с применением буфера. Тестируемые соединения [пиоглитазон HCl (2,5 мг/мл), памапимод (10 мг/мл) и комбинацию пиоглитазон HCl (2,5 мг/мл) + памапимод (10 мг/мл)] готовили в этом носителе и обрабатывали ультразвуком перед введением (приблизительно 3 мин).

Афлиберцепт (Eylea®, Bayer Pharma AG) приобретали в виде готового раствора для интравитреальных инъекций в концентрации 40 мг афлиберцепта в 1 мл раствора. В настоящем исследовании применяли дозу, составляющую 80 мкг (объем инъекции 2 мкл) афлиберцепта на глаз мыши.

Соединения вводили перорально посредством орошения желудка (пиоглитазон, памапимод) в дозе 0,2 мл на 20 г веса мыши или путем IVT (афлиберцепт) с применением стеклянного микрошприца объемом 5 мкл (Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Switzerland). Афлиберцепт вводили только в обработанный лазером правый глаз. Объем инъекции составлял 2 мкл на глаз.

In vivo визуализация.

Повреждения CNV контролировали с применением Envisu R2200 SD-OCT (система оптической когерентной томографии спектрального домена; Bioptigen Inc./Leica) у мышей под анестезией, как описано выше. Толщину каждой сетчатки измеряли на 24 участках случайно наложенной сетки и на всех трех участках, обработанных лазером. Общую толщину сетчатки рассматривали как толщину всех слоев от слоя нервных волокон до RPE (здоровые участки измерения) или до подразумеваемой линии, соединяющей RPE вокруг участка повреждения (участки, обработанные лазером).

Сбор и окрашивание тканей.

В конце исследования мышей умерщвляли путем транскардиальной перфузии сначала 0,9% раствором NaCl, затем 4% параформальдегидом в 0,1 М растворе фосфатного буфера, pH 7,4. Глаза собирали, и из каждого обработанного глаза и пятнадцати (15) контрольных глаз (три образца из каждой группы обработки) готовили закрепленные на плоскости сосудистые оболочки.

Закрепленные на плоскости сосудистые оболочки окрашивали меченым флуоресцеином изолектином В4 (Vector Laboratories) для детектирования очага поражения CNV и визуализировали с применением микроскопа Leica DM IRBE (Leica Microsystems, Германия) с эпифлуоресцентной насадкой и анализировали с применением программного обеспечения Image J (v.1.51f, National Institutes of Health, USA).

Анализ данных.

Количественные данные собирали и анализировали с применением программного обеспечения GraphPad Prism (v. 7.0, GraphPad Software Inc.). Для каждого параметра применяли критерий нормальности Д'Агостино и Пирсона. Данные, которые удовлетворяют критерию нормальности, анализировали с применением однофакторного дисперсионного анализа с критерием Тьюки для множественных сравнений, тогда как критерий Крускала-Уоллиса применяли для данных, которые не удовлетворяют критерию нормальности, с применением ретроспективного анализа Данна для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми на уровне  $P < 0,05$ .

### Результаты

Толщина сетчатки: У животных, получавших носитель, было заметно увеличение толщины сетчатки в области CNV по сравнению с общей толщиной сетчатки в областях без CNV. Все виды лечения, по сравнению с носителем, показали меньшее увеличение толщины сетчатки области CNV, что согласуется с уменьшенной неоваскуляризацией (фиг. 1 и табл. 1). Комбинация пиоглитазона и памапимода была наиболее эффективной, демонстрируя небольшое увеличение в толщине сетчатки в области CNV, составляющее  $7,03 \pm 9,0\%$ , по сравнению с  $7,75 \pm 22,4$  и  $9,86 \pm 17,7\%$  для только памапимода и только пиоглитазона, соответственно. Следует отметить, что памапимод и пиоглитазон, по отдельности и в комбинации, демонстрировали лучшие результаты по сравнению с положительным контролем афлиберцепта ( $16,1 \pm 26,7$ ). Область CNV сосудистой оболочки: Закрепленные на плоскости сосудистые оболочки готовили и окрашивали изолектином B4 для идентификации эндотелиальных клеток в новых сосудах. Места поражения CNV визуализировали с применением программного обеспечения Image J (v. 1.51f) для расчета площади положительного окрашивания. На фиг. 2 показана изоэлектин B4-положительная область поражения CNV. Комбинация пиоглитазон/памапимод показала наибольшее уменьшение площади окрашивания изолектином B4 по сравнению с другими видами лечения и группой, получавшей носитель. Группы, получавшие памапимод и пиоглитазон/памапимод значительно отличались от группы, получавшей только пиоглитазон (критерий Крускала-Уоллиса, за которым следовал критерий множественных сравнений Данна,  $P = 0,0024$  и  $P = 0,0069$ , соответственно).

Таблица 1

Общая толщина сетчатки и различие в толщине сетчатки в областях CNV по сравнению с общей толщиной сетчатки.  
(STR001 = пиоглитазон HCl; STR002 = памапимод)

Группа	Носитель	STR001	STR002	STR001/STR002	Афлиберцепт
Общая толщина сетчатки, мкм	221±2,9 (n=10 глаз)	215,8±2,9 (n=12 глаз)	216,2±6,0 (n=10 глаз)	216,8±4,4 (n=10 глаз)	215,7±6,5 (n=10 глаз)
Различие в толщине сетчатки в области CNV, %	19,9±20,7 (n=30 поражений)	9,86±17,7 (n=36 поражений)	7,75±22,4 (n=30 поражений)	7,03±9,0 (n=30 поражений)	16,1±26,7 (n=30 поражений)

Данные выражены как среднее значение  $\pm$ СО (N глаз).

Выводы.

Все варианты лечения (пиоглитазон, памапимод, пиоглитазон/памапимод и афлиберцепт) значительно снижали образование CNV у мышей. Комбинация пиоглитазон/памапимод уменьшала площадь новых сосудов синергетическим образом, что было определено иммуногистохимическим анализом (окрашивание изолектином B4), а также уменьшала толщину сетчатки в области CNV больше, чем любой из агентов, взятый в отдельности. Эти данные подтверждают потенциал в части большей и синергетической эффективности комбинации агониста PPAR (пиоглитазон) и ингибитора P38 (памапимод) при лечении ВМД и связанных с ней заболеваний глаз.

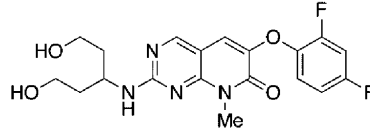
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, предназначенная для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств у субъекта, где указанные офтальмологические заболевания или расстройства выбраны из группы, состоящей из отслоек и разрывов сетчатки, таких как первичная и вторичная отслойки сетчатки и ретиношизис; окклюзий сосудов сетчатки, таких как окклюзия артерии сетчатки и окклюзия вен сетчатки; ретинопатии, такой как гипертензивная ретинопатия, ретинопатия недоношенных и центральная серозная ретинопатия; идиопатическая ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, витреоретинопатия; васкулопатий, связанных с телеангиэктазиями или аневризмами; ретинопатий, связанных с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, тяжелой миастенией, увеоретинозом или сахарным диабетом; макулярной дегенерации, такой как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственная макулярная дегенерация (ювенильная макулярная дегенерация), такая как пигментный ретинит (пигментная ретинопатия), болезни Беста, болезни Штаргардта и болезни Сорсби, диабетической ретинопатии (ретинопатия диабетическая), миопии

ческой макулярной дегенерации, макулярной дегенерации вследствие воспаления (ретинит), такой как синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражения сетчатки системными лекарствами, такого как хлорохиновая ретинопатия (макулопатия по типу "бычьего глаза"); эпиретинальной мембраны; периферической ретиальной дегенерации; наследственной ретиальной дистрофии; ретиального кровоизлияния; разделения слоев сетчатки и макулярного отека, содержащая:

- (a) агонист PPAR и
- (b) ингибитор киназы p38,

где указанный ингибитор киназы p38 представляет собой памапимод (6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропиламино]-8-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, формула III)



Формула III

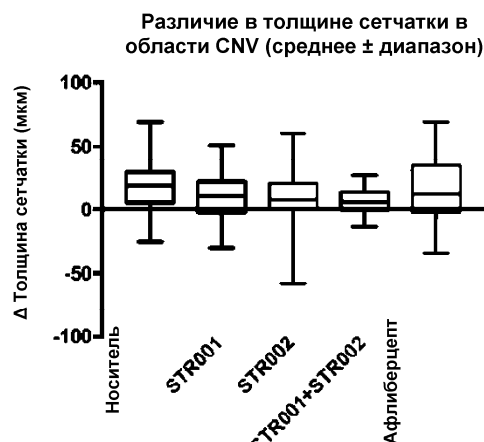
или его фармацевтически приемлемую соль, и указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, отличающаяся тем, что указанную комбинацию вводят субъекту перорально.

3. Фармацевтическая комбинация по п.1, где указанное офтальмологическое заболевание или расстройство представляет собой макулярную дегенерацию.

4. Фармацевтическая комбинация по п.3, где указанная макулярная дегенерация представляет собой возрастную макулярную дегенерацию (ВМД).

5. Набор, предназначенный для применения в способе предотвращения или лечения офтальмологических заболеваний или расстройств, где указанные офтальмологические заболевания или расстройства выбраны из группы, состоящей из отслоек и разрывов сетчатки, таких как первичная и вторичная отслойки сетчатки и ретиношизис; окклюзий сосудов сетчатки, таких как окклюзия артерии сетчатки и окклюзия вен сетчатки; ретинопатии, такой как гипертензивная ретинопатия, ретинопатия недоношенных и центральная серозная ретинопатия; идиопатическая ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, витреоретинопатия; васкулопатий, связанных с телеангиэктазиями или аневризмами; ретинопатий, связанных с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, тяжелой миастенией, увеоретинитом или сахарным диабетом; макулярной дегенерации, такой как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственная макулярная дегенерация (ювенильная макулярная дегенерация), такая как пигментный ретинит (пигментная ретинопатия), болезни Беста, болезни Штаргардта и болезни Сорсби, диабетической ретинопатии (ретинопатия диабетическая), миопической макулярной дегенерации, макулярной дегенерации вследствие воспаления (ретинит), такой как синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз (POHS) и поражения сетчатки системными лекарствами, такого как хлорохиновая ретинопатия (макулопатия по типу "бычьего глаза"); эпиретинальной мембраны; периферической ретиальной дегенерации; наследственной ретиальной дистрофии; ретиального кровоизлияния; разделения слоев сетчатки и макулярного отека, включающий фармацевтическую комбинацию по п.1 и инструкции по применению указанного набора.



Фиг. 1

