

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045318**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.15

(21) Номер заявки
202291962

(22) Дата подачи заявки
2020.12.18

(51) Int. Cl. **A61K 31/4704** (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С
ИЗБЫТОЧНОЙ ВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ**

(31) **19218062.8; 20156158.6**

(32) **2019.12.19; 2020.02.07**

(33) **EP**

(43) **2022.09.05**

(86) **PCT/EP2020/086993**

(87) **WO 2021/123142 2021.06.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭКТИВ БАЙОТЕК АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Эрикссон Хелена (SE), Кайе Джоэл
(IL), Торнгрен Мари (SE)**

(74) Представитель:
**Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Прищепный С.В., Джермакян
Р.В. (RU)**

(56) **US-A1-2013324574**

ABDEL-RAHMAN M H ET AL.:
"Investigation of the potential utility of
a linomide analogue for treatment of
choroidal neovascularization", **EXPERIMENTAL
EYE RESEARCH**, ACADEMIC PRESS LTD,
LONDON, vol. 91, no. 6, 1 December 2010
(2010-12-01), pages 837-843, XP027527920, ISSN:
0014-4835 [retrieved on 2010-11-03] abstract page
838; figure 1

WO-A1-2008124828

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям для лечения болезни или нарушения, связанного с избыточной васкуляризацией глаза, такого как, например, неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, паннус роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия.

B1**045318****045318****B1**

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям для лечения болезни или нарушения, связанного с избыточной васкуляризацией глаза, такого как, например, неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, панныс роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Лахинимод и тасхинимод.

Лахинимод и тасхинимод, хиолин-3-карбоксамиды второго поколения, разработаны, как пероральные иммуномодуляторы, предназначенные для лечения рецидивирующего рассеянного склероза (MS) и не подвергавшегося химиотерапии метастатического рака предстательной железы (mCRPC) соответственно.

Эффективность и безопасность лахинимода оценивали в фазах 1-3 клинических исследований и он обладает клиническим профилем безопасности, надежно установленным на основании более 14000 пациенто-лет введения суточных доз величиной до 0,6 мг пациентам с рецидивами MS. Данные программы клинического исследования MS показали согласованное клиническое уменьшение годовой частоты рецидивов, которая является широко используемой конечной точкой для рецидивов MS. Лечение лахинимодом также приводило к некоторым указаниям на прогрессирование потери трудоспособности.

Эффективность и безопасность тасхинимода оценивали в фазе 2 и 3 глобальных рандомизированных исследованиях при контроле посредством плацебо. Прогрессирование болезни (первичная конечная точка) значительно задерживалось при лечении тасхинимодом в фазе 2 и 3 исследованиях.

Глазные нарушения.

У многих глазных болезней и нарушений отсутствуют ранние симптомы. Они могут быть безболезненными и пациент может не замечать изменений своего зрения, пока болезнь не станет довольно запущенной. Поэтому важным является предупреждение, лечение и/или задержка прогрессирования таких болезней или нарушений.

Возрастная дегенерация желтого пятна (AMD) является изнуряющей болезнью, поражающей индивидуумов в возрасте более 60 лет. Она является главной причиной необратимой тяжелой потери зрения в развивающихся странах. Болезнь приводит к повреждению острого и центрального зрения. Центральное зрение необходимо для четкого видения объектов и для выполнения общих повседневных задач, таких как чтение и вождение. AMD влияет на пятно, центральную часть сетчатки, которая позволяет глазу видеть мелкие детали. Существуют две формы AMD влажная и сухая.

Сухая AMD наблюдается, когда пятно утончается со временем, как часть процесса старения, постепенно затуманивая центральное зрение. Сухая форма является более частой и составляет 70-90% случаев AMD и прогрессирует медленнее, чем влажная форма. Со временем с ослаблением функций пятна центральное зрение в пораженном глазе постепенно теряется. Сухая AMD обычно поражает оба глаза. Одним из наиболее частых ранних признаков сухой AMD являются друзы.

Экссудативная ("влажная"), или неоваскулярная форма AMD - приводит к потере зрения вследствие аномального роста кровеносных сосудов (хориоидальная неоваскуляризация) в хориокапиллярисе через оболочку Бруха, что в конечном счете приводит к просачиванию крови и белка ниже пятна. Кровотечение, просачивание и рубцевание этих кровеносных сосудов при отсутствии лечения может привести к отслоению пигментного эпителия сетчатки и необратимому повреждению фоторецепторов и быстрой потере зрения.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

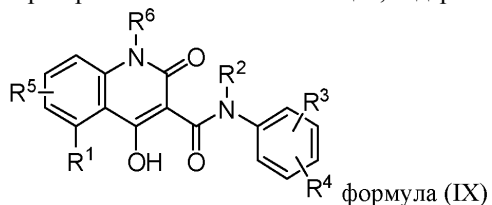
Как отмечено выше, настоятельно необходимо лечение глазной болезни или глазного нарушения, связанного с избыточной васкуляризацией, такого как влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна. Такое лечение может предупреждать или уменьшать повреждение тканей глаза, таких как пятно, что существенно улучшит прогноз для субъектов, страдающих от таких глазных болезней или глазных нарушений.

Настоящее раскрытие относится к композиции, содержащей соединение формулы (I) для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения, связанного с избыточной васкуляризацией глаза. Авторы настоящего раскрытия неожиданно установили, что лечение индуцированной васкуляризации тканей глаза приводило к уменьшенной васкуляризации роговицы или сосудистой оболочки. Точнее, авторы настоящего раскрытия неожиданно установили, что композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, подавляют неоваскуляризацию сосудистой оболочки глаза в модели на крысах индуцированной лазером неоваскуляризации сосудистой оболочки глаза. Авторы настоящего раскрытия также обнаружили неожиданный эффект при лечении стимулированной фактором роста неоваскуляризации в модели на мышах, когда композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, были способны уменьшать площадь васкуляризации. Эти данные позволили завершить разработку нового пути проведения лечения болезней и нарушений, связанных с избыточной васкуляризацией глаза, что может привести к лучшему прогнозу для пациентов, страдающих от болезней, таких

как неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, панныс роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия.

Таким образом, настоящее раскрытие относится к композиции, содержащей соединение любой из формул (I) - (IX), для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Одним объектом настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение формулы (IX)



где

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R² выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,

R³ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

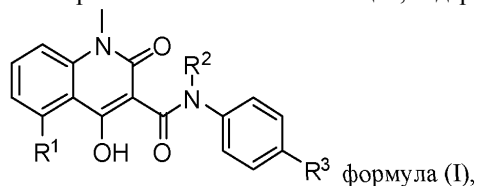
R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R³ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,

R⁵ представляет собой водород или гидроксигруппу и

R⁶ представляет собой метил или водород,

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Одним объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение формулы (I)



где

R¹ представляет собой хлор, R² представляет собой этил и R³ представляет собой водород,

R¹ представляет собой метоксигруппу, R² представляет собой метил и R³ представляет собой трифторметил,

R¹ представляет собой хлор, R² представляет собой водород и R³ представляет собой водород,

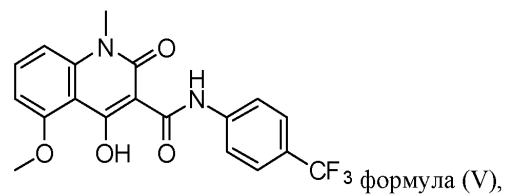
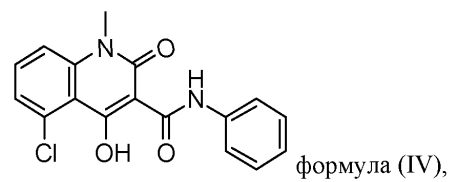
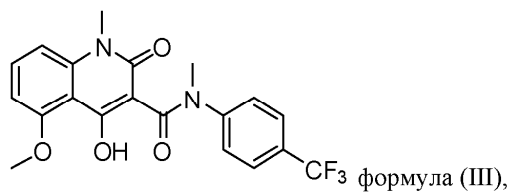
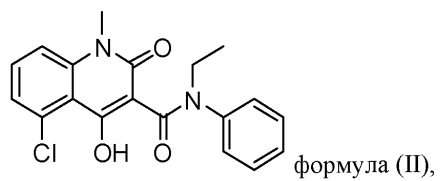
или

R¹ представляет собой метоксигруппу, R² представляет собой водород и R³ представляет собой трифторметил;

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни

или глазного нарушения.

Одним особым объектом настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение формулы (II), формулы (III), формулы (IV), или формулы (V)



или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Особым объектом настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих: лахинимод,

5-хлор-N-этил-4-гидроксид-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-4-гидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4-гидроксид-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,8-дигидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,7-дигидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,6-дигидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-4-гидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-N-винил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4-гидроксид-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

N-этил-4-гидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5'-хлор-1-этил-1'-метил-2'H-спиро[индолин-3,3'-хинолин]-2,2',4'(1'H)-трион,

тасхинимод,

4-гидроксид-5-метоксид-N-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4,5-дигидроксид-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4-гидроксид-5-метоксид-1-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

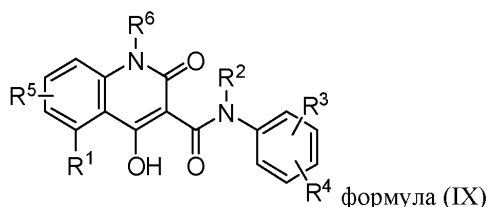
4,6-дигидроксид-5-метоксид-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4,7-дигидроксид-5-метоксид-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид и

4,8-дигидроксид-5-метоксид-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Одним объектом настоящего раскрытия является способ лечения глазной болезни или глазного нарушения, где указанный способ предусматривает введение композиции, содержащей соединение формулы (IX)



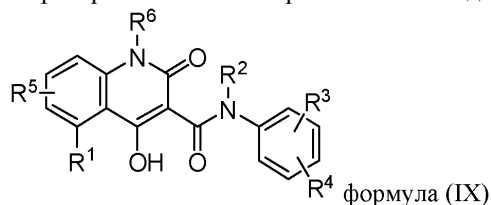
где

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R² выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,

R³ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,
 R^5 представляет собой водород или гидроксигруппу и
 R^6 представляет собой метил или водород, или его фармацевтически приемлемую соль.
 Одним объектом настоящего раскрытия является применение соединения формулы (IX)



где
 R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,
 R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,
 R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,
 R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,
 R^5 представляет собой водород или гидроксигруппу и
 R^6 представляет собой метил или водород, или его фармацевтически приемлемой соли,
 для приготовления лекарственного средства для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Описание фигур

Фиг. 1. Фотография глаза мыши с четко видимой васкуляризацией. Наложенный рисунок показывает, как измерить среднюю длину сосуда (VL) от лимбальных сосудов по направлению к пеллете и сплошной круговой зоне (на часах = CH).

Фиг. 2. Подавление васкуляризации роговицы, индуцированной посредством VEGF. Laquin. = лахинимод. Авастин 5 мг/кг приводит к подавлению на 100% (эталон). Доза 0,5 мг/кг лахинимода bid. не приводит к подавлению. Доза 2,5 мг/кг лахинимода bid. приводит к подавлению на 46%. Доза 0,5 мг/кг лахинимода qid. приводит к подавлению на 8%. Доза 2,5 мг/кг лахинимода qid. приводит к подавлению на 50%.

Фиг. 3. Подавление васкуляризации роговицы, индуцированной посредством bFGF. Laquin. = лахинимод. Сутент 40 мг/кг приводит к подавлению на 80%. Доза 0,5 мг/кг лахинимода big. приводит к подавлению на 11%. Доза 2,5 мг/кг лахинимод bid. приводит к подавлению на 35%. Доза 0,5 мг/кг лахинимода qid. приводит к подавлению на 37%. Доза 2,5 мг/кг лахинимода qid. приводит к подавлению на 56%.

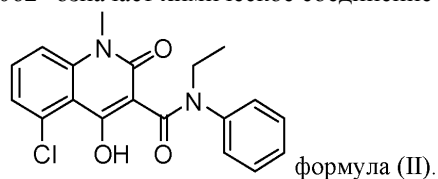
Фиг. 4. Нормированная величина эффекта для средней длины сосуда. Данные нормировали так, что значение для группы, получавшей разбавитель, соответствует средней величине эффекта, равной 0%, для группы, получавшей сульфорафан (положительный контроль), средней величине эффекта, равной 100%. Данные для Eulea свидетельствуют в пользу увеличения величины эффекта (величина эффекта 18%). Для группы, получавшей исследуемое соединение ABR215174 (величина эффекта 88,2%) величина эффекта значительно больше, чем для группы, получавшей разбавитель. Данные для исследуемого соединения ABR215062 свидетельствуют в пользу увеличения величины эффекта (величина эффекта 53%).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

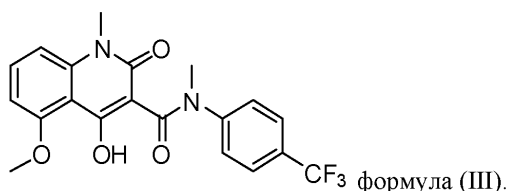
Определения

Термин "C1-C4-алкил" означает фрагмент, содержащий 1, 2, 3 или 4 атома углерода и ряд атомов водорода, или состоящий из них. Примерами C1-C4-алкильных групп являются метил, этил, винил, изопропил, н-пропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил или втор-бутил.

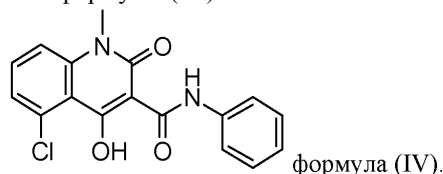
"Лахинимод" или "ABR-215062" означает химическое соединение формулы (II)



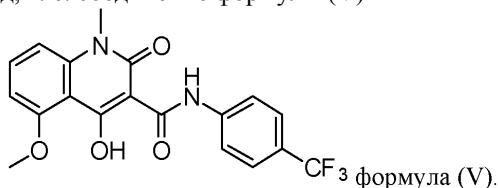
"Тасхинимод" означает химическое соединение формулы (III)



"ABR-215174" означает фениламид 5-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, т. е. соединение формулы (IV)



"ABR-215691" означает 4-гидрокси-5-метокси-1-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, т. е. соединение формулы (V)



"Васкуляризация" и "неоваскуляризация" означает процесс, с помощью которого образуются новые кровеносные сосуды. "Васкуляризация" и "неоваскуляризация" в настоящем изобретении используются взаимозаменяемым образом.

При использовании в настоящем изобретении "васкуляризация глаза" является синонимом неоваскуляризации глаза.

"Избыточная васкуляризация" означает явление, при котором васкуляризация протекает в степени, которая вредна для нормального функционирования пораженной ткани. Такая избыточная васкуляризация происходит во время или вследствие глазных болезней или глазных нарушений, таких как неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, паннус роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия, ишемическая ретинопатия, неоваскуляризация сетчатки и влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна.

В контексте настоящего раскрытия термины "глазная болезнь или глазное нарушение, связанное с избыточной васкуляризацией глаза" и "глазная болезнь или глазное нарушение, связанное с васкуляризацией глаза" означают любую глазную болезнь или глазное нарушение, которое специалисты в данной области техники считают вызванным и/или обусловленным васкуляризацией одной или большего количества тканей глаза, например, при котором указанная васкуляризация вредна для нормального функционирования пораженной ткани. Такие болезни или нарушения могут привести к потере зрения.

"Лечение" обычно означает устранение, предупреждение, ограничение и замедление, остановку или обращение прогрессирования или тяжести глазной болезни или глазного нарушения.

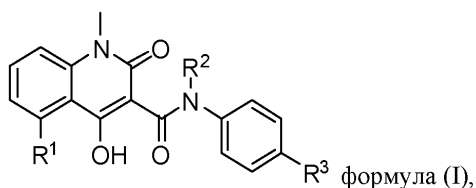
Применительно к васкуляризации термин "степень" означает тяжесть васкуляризации. Такую степень васкуляризации можно определить с помощью разных измеримых параметров, таких как площадь васкуляризации, количество сосудов на васкуляризованном участке, длина сосудов на васкуляризованном участке или толщина сосудов на васкуляризованном участке.

"Разбавитель лахнимода" означает разбавитель, использованный для лахнимода. Разбавитель не содержит лахнимод.

"VEGF" означает сосудистый эндотелиальный фактор роста. У млекопитающих семейство VEGF включает пять элементов, а именно, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (PGF). VEGF стимулирует клеточные ответы путем связывания с рецептором VEGF (VEGFR).

"bFGF" означает основной фактор роста фибробластов. Соединения и композиции для применения

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение формулы (I)



где

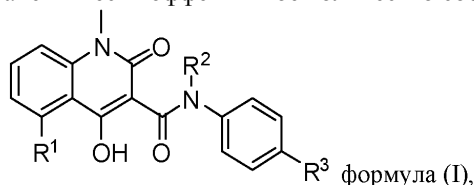
R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой этил и R^3 представляет собой водород,
 R^1 представляет собой метоксигруппу, R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой триф-
 торметил,

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой водород,
 или
 R^1 представляет собой метоксигруппу, R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой
 трифторметил;
 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни
 или глазного нарушения.

Другим вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соеди-
 нение формулы (I), где R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой этил и R^3 представляет собой
 водород, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения. Обычным названием
 соединения, где R^1 представляет собой Cl, R^2 представляет собой этил и R^3 представляет собой H, явля-
 ется лахинимод.

Еще одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая со-
 единение формулы (I), где R^1 представляет собой метоксигруппу, R^2 представляет собой метил и R^3
 представляет собой трифторметил, для применения для лечения глазной болезни или глазного наруше-
 ния. Обычным названием соединения, где R^1 представляет собой метоксигруппу, R^2 представляет собой
 метил и R^3 представляет собой трифторметил, является тасхинимод.

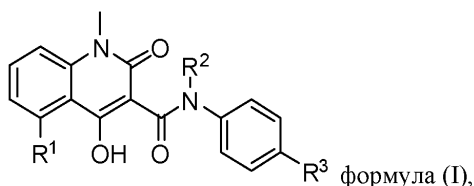
Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является способ лечения глазной болез-
 ни или глазного нарушения, указанный способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъек-
 ту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



где
 R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой этил и R^3 представляет собой водород,
 R^1 представляет собой метоксигруппу, R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой триф-
 торметил,

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой водород,
 или
 R^1 представляет собой метоксигруппу, R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой
 трифторметил;
 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие относится к применению соединения фор-
 мулы (I)



где
 R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой этил и R^3 представляет собой водород,
 R^1 представляет собой метоксигруппу, R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой триф-
 торметил,

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой водород,
 или
 R^1 представляет собой метоксигруппу, R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой
 трифторметил;
 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лече-
 ния глазной болезни или глазного нарушения.

В настоящем изобретении также раскрыты метаболиты лахинимода и тасхинимода. Лахинимод и
 тасхинимод подвергаются метаболизму после введения субъекту. Некоторые метаболиты, такие как рас-
 крытые в настоящем изобретении, обладают терапевтической активностью. Одним вариантом осуществ-
 ления настоящего раскрытия является композиция, содержащая лахинимод, тасхинимод или его актив-
 ный метаболит, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения. В одном варианте
 осуществления настоящего раскрытия лахинимод или его активный метаболит вводят нуждающемуся в

этом субъекту. В другом варианте осуществления тасхинимод или его активный метаболит вводят нуждающемуся в этом субъекту.

Метаболиты лахинимода включают образованные гидроксированием хинолина по разным положениям, деметилированием хинолина, деэтилированием анилина и гидроксированием анилина в паре-положении. Конкретные примеры метаболитов лахинимода включают

5-хлор-N-этил-4-гидроксид-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-4-гидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4-гидроксид-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4,8-дигидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4,7-дигидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4,6-дигидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-4-гидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-N-винил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4-гидроксид-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 N-этил-4-гидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид и
 5'-хлор-1-этил-1'-метил-2'H-спиро[индолин-3,3'-хинолин]-2,2',4'(1'H)-трион.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего раскрытия является лахинимод, метаболит 5-хлор-4-гидроксид-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид (фениламид 5-хлор-4-гидроксид-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, ABR-215174).

Метаболиты тасхинимода включают образованные деметилированием анилина, деметилированием хинолина по атому N и деметилированием хинолина по атому O. Конкретные примеры метаболитов тасхинимода включают

4-гидроксид-5-метоксид-N-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 4,5-дигидроксид-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид и
 4-гидроксид-5-метоксид-1-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 4,6-дигидроксид-5-метоксид-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 4,7-дигидроксид-5-метоксид-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид и
 4,8-дигидроксид-5-метоксид-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего раскрытия является метаболит тасхинимода, 4-гидроксид-5-метоксид-1-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего раскрытия соединение выбрано из группы, состоящей из следующих: лахинимод, тасхинимод, фениламид 5-хлор-4-гидроксид-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (соединение формулы (IV)) и 4-гидроксид-5-метоксид-1-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид (соединение формулы (V)).

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих: лахинимод,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4-гидрокси-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4,8-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4,7-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4,6-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-N-винил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5-хлор-N-этил-4-гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 N-этил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 5'-хлор-1-этил-1'-метил-2'H-спиро[индолин-3,3'-хинолин]-2,2',4'(1'H)-трион,
 тасхинимод,
 4-гидрокси-5-метокси-N-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 4,5-дигидрокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 4-гидрокси-5-метокси-1-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 4,6-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
 4,7-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид и
 4,8-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения, где указанная глазная болезнь или глазное нарушение связано с избыточной васкуляризацией глаза.

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является способ лечения глазной болезни или глазного нарушения, указанный способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из группы, состоящей из следующих: лахинимод,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,8-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,7-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,6-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-N-винил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

N-этил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5'-хлор-1-этил-1'-метил-2'H-спиро[индолин-3,3'-хинолин]-2,2',4'(1'H)-трион,

тасхинимод,

4-гидрокси-5-метокси-N-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4,5-дигидрокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4-гидрокси-5-метокси-1-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4,6-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4,7-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид и

4,8-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
или его фармацевтически приемлемой соли.

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является применение соединения, выбранного из группы, состоящей из следующих: лахинимод,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,8-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,7-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,6-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-N-винил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

N-этил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5'-хлор-1-этил-1'-метил-2'-Н-спиро[индолин-3,3'-хинолин]-2,2',4'(1'Н)-трион,

тасхинимод,

4-гидрокси-5-метокси-N-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4,5-дигидрокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4-гидрокси-5-метокси-1-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

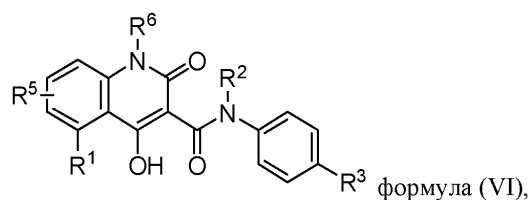
4,6-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4,7-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид и

4,8-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение формулы (VI)



где

R¹ представляет собой хлор,

R² представляет собой этил или водород,

R³ представляет собой водород или гидроксигруппу,

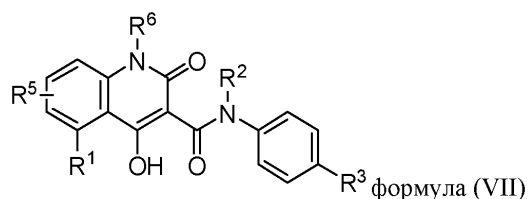
R⁵ представляет собой водород или гидроксигруппу и

R⁶ представляет собой метил или водород

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соеди-

нение формулы (VII)



где

R¹ представляет собой метоксигруппу или гидроксигруппу,

R² представляет собой метил или водород,

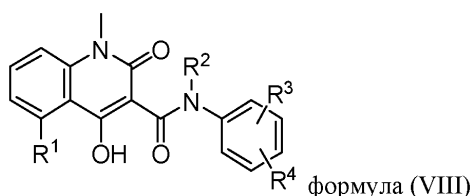
R³ представляет собой трифторметил,

R⁵ представляет собой водород или гидроксигруппу и

R⁶ представляет собой метил или водород

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение формулы (VIII)



где

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R² выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,

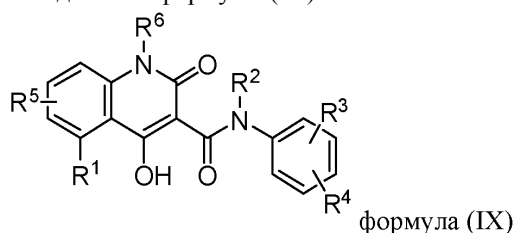
R³ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу, и

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R³ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Композиция, содержащая соединение формулы (IX)



где

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R² выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,

R³ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R³ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,

R⁵ представляет собой водород или гидроксигруппу и

R⁶ представляет собой метил или водород,

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является способ лечения глазной болезни, указанный способ предусматривает введение композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII), формулы (IX), раскрытого в на-

стоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является применение соединения формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII), или формулы (IX), раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Избыточная васкуляризация тканей глаза

Настоящее раскрытие относится к лечению глазной болезни или глазного нарушения, связанного с избыточной васкуляризацией глаза. Такая васкуляризация может произойти в ответ на воздействие на глаз внешних стимулов, таких как чрезмерный стресс. Васкуляризация также может произойти, как естественный результат старения.

Васкуляризация некоторых тканей глаза может быть вредной для зрения. Глаз состоит из многих разных тканей, таких как роговица, радужная оболочка, ресничное тело, сосудистая оболочка, сетчатка, или пятно. Каждая из этих тканей может подвергаться васкуляризации.

Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение для лечения субъекта, где субъект страдает от васкуляризации роговицы, радужной оболочки, ресничного тела, сосудистой оболочки, сетчатки, или пятна.

Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение для лечения субъекта, где субъект страдает от васкуляризации ткани внутри глаза, такой как роговица, радужная оболочка или ресничное тело. Для функционирования зрения важно, чтобы роговица была прозрачной. Поэтому васкуляризация роговицы вредна для зрения субъекта. Таким образом, предпочтительным вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение согласно настоящему раскрытию для лечения неоваскуляризации роговицы.

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазная болезнь или глазное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, паннус роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия.

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазная болезнь или глазное нарушение связано с избыточной васкуляризацией глаза. В одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазной болезнью или глазным нарушением является неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, паннус роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия или ишемическая ретинопатия, связанная с избыточной васкуляризацией глаза.

Ретинопатия является поражением сетчатки, которое может вызвать ухудшение зрения. Ретинопатия может представлять собой заболевание сосудов сетчатки или поражение сетчатки, вызванное аномальным кровооток. Таким образом, одним вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение для лечения субъекта, где субъект страдает от пролиферативной диабетической ретинопатии, ретролентальной фиброплазии или ишемической ретинопатии. Диабет является обычной причиной ретинопатии и диабетическая ретинопатия является одной из основных причин слепоты трудоспособных людей. Таким образом, одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение согласно настоящему раскрытию для лечения субъекта, где субъект страдает от пролиферативной диабетической ретинопатии.

Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение для лечения субъекта, где субъект страдает от васкуляризации ткани задней части глаза, такой как сосудистая оболочка, сетчатка или пятно. Назначением сетчатки является восприятие света, который фокусируется хрусталиком, превращение света в нервные сигналы и направление этих сигналов в головной мозг для зрительного распознавания. Поэтому любое нарушение сетчатки, такое как васкуляризация, может повлиять на зрение субъекта. Таким образом, предпочтительным вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение согласно настоящему раскрытию для лечения субъекта, страдающего от неоваскуляризации сетчатки.

Пятно является центральным участком сетчатки. Пятно обеспечивает центральное цветное зрение высокого разрешения, которое возможно при хорошем освещении. Повреждение пятна приводит к потере центрального зрения, что может сильно повлиять на способность субъекта читать и распознавать лица. Таким образом, наиболее предпочтительным вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение согласно настоящему раскрытию для лечения субъекта, страдающего от васкуляризации пятна. Васкуляризация пятна также известна, как влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна. Таким образом, наиболее предпочтительным вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение согласно настоящему раскрытию для лечения субъекта, страдающего от влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна. В одном варианте осуществления настоящего раскрытия влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна связана с избыточной васкуляризацией глаза.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего раскрытия термин "глазные болезни или глазные нарушения, связанные с избыточной васкуляризацией глаза", не включает увеит или конъюнктивит.

Введение раскрытой композиций вместе с ингибиторами VEGF.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) стимулирует образование кровеносных сосудов. Ингибиторы VEGF обладают способностью уменьшать васкуляризацию тканей путем связывания VEGF. Альтернативно, ингибиторы VEGF могут влиять на активность VEGF путем связывания с рецептором VEGF.

Композиции согласно настоящему раскрытию можно вводить в комбинации с ингибитором VEGF для лечения глазной болезни или глазного нарушения, такого как связанные с избыточной васкуляризацией глаза. Такое комбинированное лечение может быть более эффективно для лечения глазной болезни или глазного нарушения, чем по отдельности композиции согласно настоящему раскрытию и/или ингибитор VEGF. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазную болезнь или глазное нарушение лечат путем введения композиции согласно настоящему раскрытию в сочетании с введением ингибитора VEGF.

Ингибиторы VEGF включают антитела, образованные из антител фрагменты, рекомбинантные белки и рекомбинантные белки слияния, такие как афлиберцепт, ранибизумаб, бевацизумаб, бролуцизумаб, абиципар пэгол, конберцепт и фарицимаб. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазную болезнь или глазное нарушение лечат путем введения композиции согласно настоящему раскрытию в сочетании с введением афлиберцепта, ранибизумаба, бевацизумаба, бролуцизумаба, абиципара пэгола, конберцепта или фарицимаба. В предпочтительном варианте осуществления глазную болезнь или глазное нарушение лечат путем введения композиции согласно настоящему раскрытию в сочетании с введением афлиберцепта, ранибизумаба, бевацизумаба или бролуцизумаба.

Рекомбинантный белок афлиберцепт (Eylea) обладает сродством к VEGF-A, VEGF-B и PGF. Показано, что этот ингибитор VEGF эффективен для лечения влажной AMD. В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего раскрытия глазную болезнь или глазное нарушение лечат путем введения композиции согласно настоящему раскрытию в сочетании с введением афлиберцепта.

Фрагмент моноклональных антител ранибизумаб обладает сродством к VEGF-A. Известно, что этот фрагмент антител эффективен для лечения влажной AMD. В одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазную болезнь или глазное нарушение лечат путем введения композиции согласно настоящему раскрытию в сочетании с введением ранибизумаба.

Бевацизумаб (авастин) является антителами на основе IgG1, которые связывают VEGF-A. Показано, что бевацизумаб эффективен для лечения влажной AMD. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазную болезнь или глазное нарушение лечат путем введения композиции согласно настоящему раскрытию в сочетании с введением бевацизумаба.

Бролуцизумаб является фрагментом антител sc, который обладает сродством к VEGF-A. В одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазную болезнь или глаз лечат путем введения композиции согласно настоящему раскрытию в сочетании с введением бевацизумаба.

Пептид абиципар пэгол является известным ингибитором VEGF-A. В одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазную болезнь или глазное нарушение лечат путем введения композиции согласно настоящему раскрытию в сочетании с введением абиципара пэгола.

Конберцепт является рекомбинантным белком слияния и обладает сродством к VEGF-A. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазную болезнь или глазное нарушение лечат путем введения композиции согласно настоящему раскрытию в сочетании с введением конберцепта.

Биспецифические моноклональные антитела фарицимаб модулируют активность ангиопоэтина-2 и VEGF-A. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего раскрытия глазную болезнь или глазное нарушение лечат путем введения соединения согласно настоящему раскрытию в комбинации с фарицимабом.

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия композиция согласно настоящему раскрытию содержит ингибитор ангиогенеза или ее вводят в комбинации с ним. В предпочтительном варианте осуществления настоящего раскрытия ингибитором ангиогенеза является афлиберцепт.

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия композицию, содержащую соединение согласно настоящему раскрытию, можно вводить нуждающемуся в этом субъекту местным, пероральным, в стекловидное тело, подконъюнктивальным, ретробульбарным, интракамеральным или системным путем.

Для лечения болезни или нарушения, которое сильно локализовано в одной части организма, такого как глазная болезнь и/или глазное нарушение, может быть полезно вводить лекарственное средство против этой болезни или нарушения путем, который обеспечивает расположение указанного лекарственного средства в основном на участке болезни или нарушения. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления настоящего раскрытия композицию, содержащую соединение согласно настоящему раскрытию можно вводить нуждающемуся в этом субъекту местным, в стекловидное тело, подконъюнктивальным, ретробульбарным или интракамеральным путем.

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия композицию согласно настоящему раскрытию вводят путем, обеспечивающим эффект системного введения композиции. В другом варианте

осуществления настоящего раскрытия введением композиции согласно настоящему раскрытию является пероральное введение.

Для лечения болезни или нарушения, когда для указанной болезни или нарушения необходимо частое введение доз лекарственного средства субъекту, может быть полезно такое приготовление лекарственного средства, которое позволяет провести самостоятельное введение. Специалист в данной области техники знает, какие типы составов являются подходящими для самостоятельного введения.

При использовании в настоящем изобретении композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с ингибитором VEGF. Так, в одном варианте осуществления композиции согласно настоящему раскрытию и ингибитор VEGF содержатся в одном составе и поэтому их вводят одновременно.

Комбинированное лечение, описанное в настоящем изобретении, не ограничивается композициями, содержащими соединение согласно настоящему раскрытию и ингибитор VEGF. Напротив, соединение согласно настоящему изобретению и ингибитор VEGF можно вводить в виде разных составов. На выбор вводимого соединения согласно настоящему раскрытию и ингибитора VEGF в виде отдельных составов может влиять то, что соединения согласно настоящему раскрытию и ингибитор VEGF обладают разными предпочтительными режимами введения. Например, может быть полезно вводить соединение согласно настоящему раскрытию часто, например, ежедневно или раз в неделю, а ингибитор VEGF лучше вводить редко, например, раз в несколько месяцев. На выбор вводимого соединения согласно настоящему раскрытию и ингибитора VEGF в виде отдельных составов может влиять то, что соединения согласно настоящему раскрытию и ингибитор VEGF непригодны для одного и того же типа пути введения. Например, соединение согласно настоящему раскрытию может быть особенно подходящим для одного типа пути введения, такого как местное введение, а ингибитор VEGF может быть подходящим для второго типа пути введения, такого как инъекция в стекловидное тело. Таким образом, в одном варианте осуществления соединения согласно настоящему раскрытию и ингибитор VEGF содержатся в разных составах, где составы вводят с разной частотой. В другом варианте осуществления соединения согласно настоящему раскрытию и ингибитор VEGF содержатся в разных составах, где составы вводят с использованием разных путей введения.

Ингибиторы VEGF обычно вводят путем инъекции в стекловидное тело для лечения глазных болезней или глазных нарушений, таких как связанные с васкуляризацией глаза. Инъекции в стекловидное тело часто выполняют в больнице или в кабинете врача общей практики. Инъекции в стекловидное тело для лечения болезней, связанных с васкуляризацией глаза, обычно проводят раз в несколько месяцев, например один раз в месяц, например один раз в 3 месяца или один раз в 6 месяцев. Инъекции в стекловидное тело проводят при местной анестезии. Побочные эффекты инъекции в стекловидное тело включают повышенное глазное давление, флотирующие клетки, воспаление, кровотечение, поцарапанную роговицу, повреждение сетчатки или окружающих нервов и инфекцию. Кроме того, необходимость посещения врача общей практики или больницы каждые несколько месяцев для проведения инъекции может быть неудобна и субъекты, получающие инъекции в стекловидное тело могут счесть опыт неприятным и затруднительным. Местное лечение соединением согласно настоящему раскрытию до, во время или в период между инъекциями в стекловидное тело ингибиторов VEGF могут увеличить период между необходимыми дополнительными инъекциями VEGF. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего раскрытия местное лечение глазной болезни или глазного нарушения, такого как связанные с избыточной васкуляризацией глаза, композицией, содержащей соединение согласно настоящему раскрытию, приводит к тому, что инъекции в стекловидное тело ингибитора VEGF необходимы реже, чем когда проводятся только инъекции в стекловидное тело ингибитора VEGF. Кроме того, в одном варианте осуществления соединения согласно настоящему раскрытию и ингибитор VEGF содержатся в разных композициях, причем введение композиции, содержащей соединение согласно настоящему раскрытию, обеспечивает лечение глазной болезни или глазного нарушения и уменьшает частоту необходимых инъекций ингибитора VEGF в стекловидное тело.

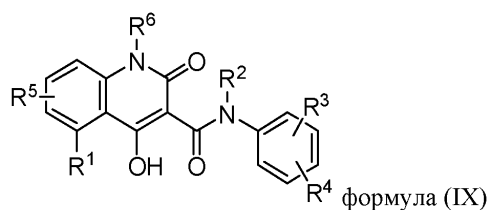
Лечение

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение согласно настоящему раскрытию. Другим вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение согласно настоящему раскрытию и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Существуют разные пути введения лекарственных средств в глаз. Например, лекарственные средства можно вводить в глаз местно. Таким образом, в одном варианте осуществления композиции, содержащую соединение согласно настоящему раскрытию, вводят в глаз местно. Специалист в данной области техники понимает, какие типы путей введения являются подходящими для введения в глаз.

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия композицию, содержащую соединение согласно настоящему раскрытию вводят перорально.

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является композиция, содержащая соединение формулы (IX)



формула (IX)

где

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R² выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,

R³ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R³ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,

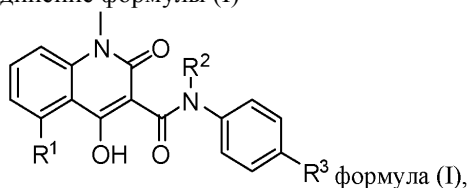
R⁵ представляет собой водород или гидроксигруппу и

R⁶ представляет собой метил или водород,

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни

или глазного нарушения, где глазной болезнью или глазным нарушением является влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна.

Одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является способ лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна у субъекта, указанный способ предусматривает введение субъекту композиции, содержащей соединение формулы (I)



формула (I),

где

R¹ представляет собой хлор, R² представляет собой этил и R³ представляет собой водород,

R¹ представляет собой метоксигруппу, R² представляет собой метил и R³ представляет собой трифторметил,

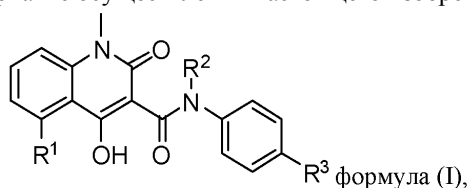
R¹ представляет собой хлор, R² представляет собой водород и R³ представляет собой водород,

или

R¹ представляет собой метоксигруппу, R² представляет собой водород и R³ представляет собой трифторметил.

Другим вариантом осуществления настоящего раскрытия является способ лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна у субъекта, указанный способ предусматривает введение указанному субъекту лахинимода. Другим вариантом осуществления настоящего раскрытия является способ лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективное количество тасхинимода. Еще одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является способ лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ABR-215691. Еще одним вариантом осуществления настоящего раскрытия является способ лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ABR-215174.

Соединения, раскрытые в настоящем изобретении можно использовать для приготовления лекарственных средств. Так, в одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I)



формула (I),

где

R¹ представляет собой хлор, R² представляет собой этил и R³ представляет собой водород,

R¹ представляет собой метоксигруппу, R² представляет собой метил и R³ представляет собой трифторметил,

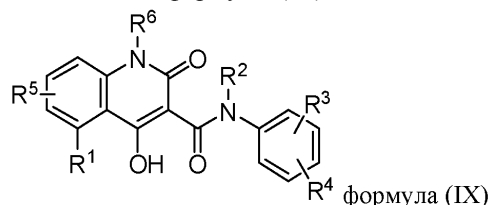
R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой водород, или

R^1 представляет собой метоксигруппу, R^2 представляет собой водород и R^3 представляет собой трифторметил,

используют для приготовления лекарственного средства для лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна. В другом варианте осуществления лахинимод используют для приготовления лекарственного средства для лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна. В еще одном варианте осуществления тасхинимод используют для приготовления лекарственного средства для лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна. В еще одном варианте осуществления ABR-215174 используют для приготовления лекарственного средства для лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна. В еще одном варианте осуществления ABR-215691 используют для приготовления лекарственного средства для лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна.

Параграфы.

1. Композиция, содержащая соединение формулы (IX)



где

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,

R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что

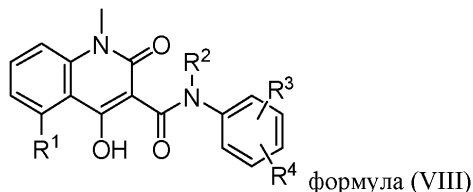
R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,

R^5 представляет собой водород или гидроксигруппу и

R^6 представляет собой метил или водород,

или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

2. Композиция для применения по параграфу 1, где соединением является соединение формулы (VIII)



где

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,

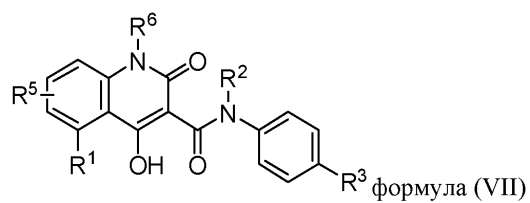
R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу и

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где соединением является соединение формулы (VII)



где

R^1 представляет собой метоксигруппу или гидроксигруппу,

R^2 представляет собой метил или водород,

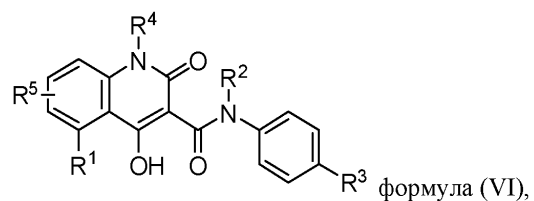
R^3 представляет собой трифторметил,

R^5 представляет собой водород или гидроксигруппу и

R^6 представляет собой метил или водород,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где соединением является соединение формулы (VI)



где

R^1 представляет собой хлор,

R^2 представляет собой этил или водород,

R^3 представляет собой водород или гидроксигруппу,

R^5 представляет собой водород или гидроксигруппу и

R^6 представляет собой метил или водород,

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Композиция, содержащая 5'-хлор-1-этил-1'-метил-2'H-спиро[индолин-3,3'-хинолин]-2,2',4'(1'H)-трион или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

6. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где соединением является соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих: лахинимод,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,8-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,7-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4,6-дигидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-N-винил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

5-хлор-N-этил-4-гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

N-этил-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, тасхинимод,

4-гидрокси-5-метокси-N-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4,5-дигидрокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4-гидрокси-5-метокси-1-метил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

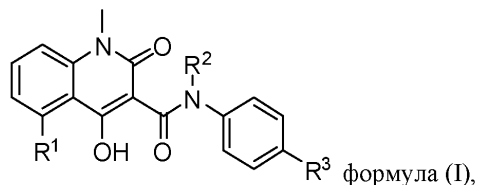
4,6-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4,7-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид и

4,8-дигидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где соединением является соединение формулы (I)



формула (I),

где

R¹ представляет собой хлор, R² представляет собой этил или водород и R³ представляет собой водород,

или

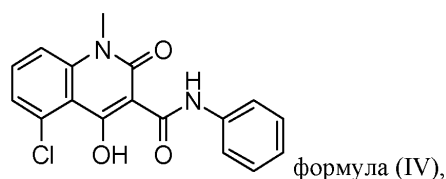
R¹ представляет собой метоксигруппу, R² представляет собой метил или водород и R³ представляет собой трифторметил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где соединением является лахинимод или его фармацевтически приемлемая соль.

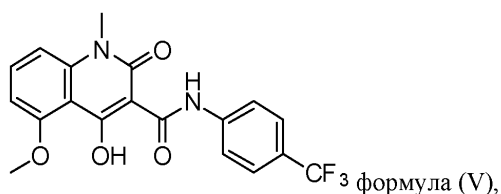
9. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где соединением является тасхинимод или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где соединением является соединение формулы (IV)



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где соединением является соединение формулы (V)



или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазная болезнь или глазное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, паннус роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия.

13. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазная болезнь или глазное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела и паннус роговицы.

14. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазной болезнью или глазным нарушением является неоваскуляризация роговицы.

15. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазная болезнь или глазное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия.

16. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазной болезнью или глазным нарушением является пролиферативная диабетическая ретинопатия.

17. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазной болезнью или глазным нарушением является ретролентальная фиброплазия.

18. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазной болезнью или глазным нарушением является ишемическая ретинопатия.

19. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазная болезнь или глазное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки и влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна.

20. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазной болезнью или глазным нарушением является неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза.

21. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазной болезнью или глазным нарушением является неоваскуляризация сетчатки.

Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазной болезнью или глазным нарушением является влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна.

22. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазной болезнью или глазным нарушением не является увеит или конъюнктивит.

23. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где глазная болезнь или глазное нарушение связано с избыточной васкуляризацией глаза.

24. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где композиция содержит или ее вводят в комбинации с ингибитором ангиогенеза, таким как афлиберцепт.

25. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где композицию вводят в комбинации с одним или большим количеством ингибиторов VEGF.

26. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где композицию вводят в комбинации с одним ингибитором VEGF.

27. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где композиция дополнительно содержит один или большее количество ингибиторов VEGF.

28. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где композиция дополнительно содержит один ингибитор VEGF.

29. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где ингибитор VEGF выбран из группы, состоящей из следующих: афлиберцепт, ранибизумаб, бевацизумаб, бролуцизумаб, абиципар пэгол, конберцепт и фарицимаб.

30. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где ингибитор VEGF выбран из группы, состоящей из следующих: афлиберцепт, ранибизумаб, бевацизумаб и бролуцизумаб.

31. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где ингибитором VEGF является афлиберцепт.

32. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где ингибитором VEGF является ранибизумаб.

33. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где ингибитором VEGF является бевацизумаб.

34. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где ингибитором VEGF является бролуцизумаб.

35. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где ингибитором VEGF является абиципар пэгол.

36. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где ингибитором VEGF является конберцепт.

37. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где ингибитором VEGF является фарицимаб.

38. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где композиция содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или ее вводят в комбинации с ним.

39. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где путем введения является местный, пероральный, в стекловидное тело, подконъюнктивный, ретробульбарный, интракамеральный или системный.

40. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где путем введения является местный.

41. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где путем введения является пероральный.

42. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где путем введения является введение в стекловидное тело.

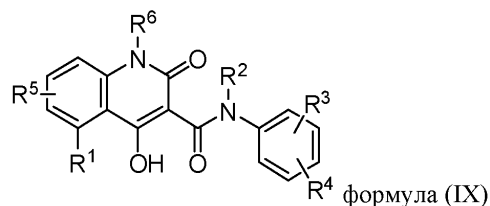
43. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где путем введения является подконъюнктивный.

44. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где путем введения является ретробульбарный.

45. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где путем введения является интракамеральный.

46. Композиция для применения по любому из предыдущих параграфов, где путем введения является системный.

47. Способ лечения влажной формы возрастной дегенерации желтого пятна, указанный способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (IX)



где

R^1 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R^2 выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,

R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что

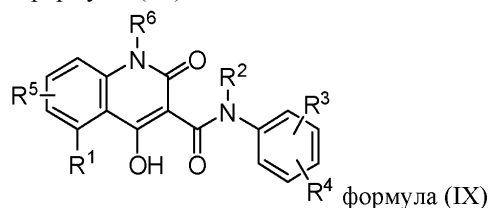
R^4 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R^3 выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,

R^5 представляет собой водород или гидроксигруппу и

R^6 представляет собой метил или водород,

или его фармацевтически приемлемой соли.

48. Применение соединения формулы (IX)



где

R¹ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксигруппу, этоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R² выбран из группы, состоящей из следующих: водород и C1-C4-алкил, такой как метил, этил или винил,

R³ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, гидроксигруппу, метил, метоксигруппу, фтор, хлор, бром, трифторметил и трифторметоксигруппу,

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: водород, фтор и хлор, при условии, что

R⁴ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор, только если R³ выбран из группы, состоящей из следующих: фтор и хлор,

R⁵ представляет собой водород или гидроксигруппу и

R⁶ представляет собой метил или водород,

или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения глазной болезни или глазного нарушения.

Пример 1. Подавление неоваскуляризации сосудистой оболочки глаза в модели на крысах индуцированной лазером неоваскуляризации сосудистой оболочки глаза.

Схема исследования.

Сорок восемь (48) пигментированных крыс Brown Norway разделяли на шесть (6) групп по восемь (8) животных. Хориоидальную неоваскуляризацию индуцировали с помощью работающего при 532 нм фотокоагулятора на аргоновом лазере (шесть (6) пятен размером 75 мкм при 150 мВт длительностью 0,1 с) в правых глазах в день 0. Исследуемое средство вводили три раза в сутки закапыванием или два раза в сутки путем перорального введения от дня 0 (D0) сразу после индуцирования ChNV до дня 21 (последний день исследования). Контрольное средство (разбавитель) закапывали три раза в сутки и эталонное средство (дексаметазон в оливковом масле) вводили путем ежедневного перорального введения от дня 0 сразу после индуцирования неоваскуляризации до дня 21. Новообразованные сосуды на дне исследовали в правых глазах в дни 14 и 21 с помощью Heidelberg's Retinal Angiograph (HRA). Размер поражения определяли по плоско закрепленным препаратам сосудистой оболочки, меченым с помощью Isolectin-B4, в конце периода *in vivo*.

Индуктирование неоваскуляризации.

В день 0 животных анестезировали путем внутримышечной инъекции смеси ксилазина (5 мг/кг) и кетамина (25 мг/кг). Зрачки правых глаз расширяли закапыванием одной капли 0,5% тропикамида. Затем делали шесть (6) ожогов сосудистой оболочки (диаметр пятна 75 мкм) помощью щелевой лампы с контактной линзой вокруг диска зрительного нерва между ветвями основного сосуда с помощью фотокоагулятора на аргоновом лазере (532 нм; 150 мВт; длительность 0,1 с). Образование пузырька во время воздействия лазера подтверждало разрыв оболочки Бруха.

Путь и методика введения.

Исследуемые, контрольные или эталонные средства вводили местно закапыванием (по 10 мкл каждого) или пероральным путем (1 мл/кг) от дня 0 (сразу после индуцирования) до дня 21 (конец исследования). Исследуемые и контрольные средства вводили три раза в сутки (в случае закапывания) и два раза в сутки (в случае перорального введения). Эталонное средство вводили один раз в сутки пероральным путем.

Массы тела.

Массы тела животных регистрировали перед началом исследования и затем один раз в неделю.

Флуоресцентная ангиография.

Флуоресцентную ангиографию проводили в дни 14 и 21 с использованием HRA (Heidelberg's Retinal Angiograph). После анестезии (такой же смесью, которую использовали для индуцирования ChNV) и расширения зрачков путем подкожной инъекции вводили 250 мкл/100 г (массы тела) 10% раствора натриевой соли флуоресцеина с помощью 26-G инсулинового шприца и фотографии флуоресцеина регистрировали через 10 мин после инъекции красителя.

Исследование с помощью флуоресцентной ангиографии.

Просачивание флуоресцеина на ангиограммах определяли два исследователя слепым образом и оценивали следующим образом:

Показатель 0, без просачивания;

Показатель 1, слабое окрашивание;
Показатель 2, умеренное окрашивание;
Показатель 3, сильное окрашивание.

Если два показателя для конкретного поражения не совпадали, для анализа использовали наибольший показатель.

Обработка данных.

Статистический анализ с использованием критерия Манна-Уитни U или соответствующей статистической модели проводили для показателей поражений, визуализированных посредством HRA для каждого животного, и для показателей для плоско закрепленных препаратов.

Поведение животных и смертность.

Общее поведение и внешний вид всех животных изучали и указывали в необработанных данных. Особый признак не обнаруживали и общее поведение и внешний вид животных были нормальными. Все животные были живы до запланированной эвтаназии.

Масса тела животного.

Массы тела животных регистрировали до индуцирования и лечения (исходное состояние) и затем один раз в неделю. Массы тела животных в исходном состоянии находились в нормальном диапазоне: 166-202 г (минимальная - максимальная, n=48). В день 21 не обнаружено значимого различия между исследуемыми и контрольными средствами. У животных, которых лечили эталонным средством (дексаметазон) во время исследования обнаруживалась составляющая 21% потеря массы тела. Эта потеря является ожидаемым побочным эффектом перорально вводимого кортикостероида.

Исследования ангиографии.

Оценка результатов флуоресцентной ангиографии (ФА) основана на интенсивности флуоресценции каждого поражения. Для каждой группы лечения результаты представлены в виде среднего показателя для группы в данный момент времени. В таблице 1 приведены данные ФА, зарегистрированные в течение 10 мин в дни 14 и 21 (n=8 животных в группе, правые глаза). Статистический анализ проводили для медианы отдельных показателей интенсивности с использованием критерия Крускала-Уоллиса с последующим критерием множественного сравнения Манна-Уитни U, который использовали для сопоставления каждой исследуемой, контрольной или эталонной группы.

Таблица 1

Исследование ФА для группы лечения

Лечение	Путь введения	Режим введения	Момент времени	Средний показатель просачивания флуоресцеина	
				Среднее значение (n=nb исследованных пятен/48)	Уменьшение в % по сравнению с соответствующим разбавителем
Лаксинимод	Закапывания	5% 3×/сутки	День 14	0,7 (n = 38)	0%
			День 21	0,4 (n = 45)	63%
		1% 3×/сутки	День 14	1,1 (n = 36)	<0%
			День 21	1,2 (n = 46)	<0%
		0,2% 3×/сутки	День 14	0,7 (n = 35)	0%
			День 21	0,9 (n = 42)	18%
	Per os	1 мг/кг 2×/сутки	День 14	0,8 (n = 42)	<0%
			День 21	0,9 (n = 38)	18%
Разбавитель лаксинимода	Закапывания	- 3×/сутки	День 14	0,7 (n = 35)	-
			День 21	1,1 (n = 38)	-
Дексаметазон	Перорально	0,5 мг/кг 1×/сутки	День 14	0,7 (n = 48)	71%
			День 21	0,8 (n = 48)	73%

Заклучение.

В день 14 и день 21, 63% и 66% исследованных пятен характеризовались просачиванием у полу-

чавших разбавитель и средство животных соответственно, что указывает на образование и устойчивость ChNV. Однако ежедневное местное введение лахинимода эффективно уменьшает просачивание из сосудов и это показывает, что лахинимод эффективно противодействует проявлению ChNV.

Пример 2. Подавление индуцированной посредством VEGF и bFGF неоваскуляризация.

Методика определения площади неоваскуляризации.

Площадь неоваскуляризации можно определить по формуле:

$$\text{Площадь} = 0,2 \times \text{VL} \times \text{CH} \times \pi$$

где длину сосуда (VL) и сплошную круговую зону (на часах =CH) определяют, как показано на фиг. 1.

Лечение лахинимодом индуцированной посредством VEGF васкуляризация роговицы.

Пеллеты гидрона для индуцирования васкуляризации получали из стимулятора (VEGF) и связующего агента (сукральфат).

53 самок мышей CR C57BL/6 в возрасте от 6 до 8 недель готовили для операции путем анестезирования с помощью 90 мг/кг пентобарбитала, ip (внутрибрюшинно). Васкуляризацию роговицы индуцировали путем помещения пеллеты в роговичный карман, вырезанный в глазе. Тщательно следили за признаками раздражения глаза или инфекции.

Дозы лахинимода в DI (деионизированой) воде, разбавителе (DDW = дважды дистиллированная вода) и авастина (положительный контроль) вводили непосредственно в глаз, содержащий пеллету. Васкуляризацию определяли в день 8. Режим лечения приведен в табл. 2. Результаты приведены в табл. 3 и на фиг. 2.

Таблица 2

Режимы лечения для индуцирования васкуляризации роговицы посредством VEGF
и с последующим введением лахинимода

Группа	n	Режим лечения 1				Режим лечения 2			
		Средство	нг/животное	Путь	Схема	Средство	мкг/животное	Путь	Схема
1	8	VEGF	129	ср	qd×1	-	-	-	-
2	4	VEGF	129	ср	qd×1	avas.	5*	ip	qd×7
3	4	VEGF	129	ср	qd×1	veh.	-	местный	qd×7 первый день
									2 дозы
4	8	VEGF	129	ср	qd×1	laqui.	10	местный	bid×7 первый день 1 доза
5	8	VEGF	129	ср	qd×1	laqui.	50	местный	bid×7 первый день 1 доза
6	8	VEGF	129	ср	qd×1	laqui.	10	местный	qid×7 первый день 2 дозы
7	8	VEGF	129	ср	qd×1	laqui.	50	местный	qid×7 первый день 2 дозы

*мг/кг

ср=в роговичный карман

bid=два раза в сутки

qd=ежедневно

qid=четыре раза в сутки

laqui.=лахинимод

veh.=разбавитель

avas.=авастин

Таблица 3

Результаты лечения васкуляризации роговицы, индуцированной
посредством VEGF

Группа	n	Пеллета средства	Площадь vasc.	Площадь в процентах от площади положительного контроля
1	8	VEGF	1,47 ± 0,09	-
2	4	VEGF	0,00 ± 0,00	0%
3	4	VEGF	1,63 ± 0,13	111%
4	8	VEGF	1,49 ± 0,13	101%
5	7	VEGF	0,79 ± 0,06	54%
6	8	VEGF	1,35 ± 0,09	92%
7	8	VEGF	0,74 ± 0,11	50%

vasc.=васкуляризация

Лечение васкуляризации, индуцированной посредством VEGF, характеризуется зависимым от дозы эффектом после введения лахинимида: низкая доза (0,5 мг/кг, bid, группа 4) не приводит к какому-либо подавлению. Увеличение частоты введения приводит лишь к небольшому подавлению (0,5 мг/кг, qid, группа 6, подавление на 8%). Увеличение дозы приводит к значительному подавлению васкуляризации, при небольшой (2,5 мг/кг, bid, группа 5, подавление на 46%) и большой (2,5 мг/кг, qid, группа 7, подавление на 50%) дозах в сутки.

Лечение лахинимодом индуцированной посредством bFGF васкуляризация роговицы.

Пеллеты гидрона для индуцирования васкуляризации получали из стимулятора (bFGF) и связующего агента (сукральфат).

47 самок мышей CR C57BL/6 в возрасте от 6 до 8 недель готовили для операции путем анестезирования с помощью 90 мг/кг пентобарбитала, ip. Васкуляризацию роговицы индуцировали путем помещения пеллеты в роговичный карман, вырезанный в глазе. Тщательно следили за признаками раздражения глаза или инфекции.

Дозы лахинимида в DI (деионизированной) воде, разбавителе (DDW = дважды дистиллированная вода) и авастина (положительный контроль) вводили непосредственно в глаз, содержащий пеллету. Васкуляризацию определяли в день 6. Режим лечения приведен в табл. 4. Результаты приведены в табл. 5 и на фиг. 3.

Таблица 4

Режимы лечения для индуцирования васкуляризации роговицы посредством bFGF и
с последующим введением лахинимида

Группа	n	Режим лечения 1				Режим лечения 2			
		Средство	мг/животное	Путь	Схема	Средство	мкг/животное	Путь	Схема
1	8	bFGF	200	ср	qd×1	-	-	-	-
2	6	bFGF	200	ср	qd×1	сутент	5*	ро	qd×5
3	4	bFGF	200	ср	qd×1	veh.	-	местный	qd×5 первый день 2 дозы
4	6	bFGF	200	ср	qd×1	laqui.	10	местный	bid×5 первый день 1 доза
5	6	bFGF	200	ср	qd×1	laqui.	50	местный	bid×5 первый день 1 доза
6	6	bFGF	200	ср	qd×1	laqui.	10	местный	qid×5 первый день 2 дозы
7	6	bFGF	200	ср	qd×1	laqui.	50	местный	qid×5 первый день 2 дозы

*мг/кг

laqui.=лахинимод

veh.=разбавитель

Таблица 5

Результаты лечения васкуляризация роговицы, индуцированной посредством bFGF

Группа	n	Пеллета средства	Площадь vasc.	Площадь в процентах от площади положительного контроля
1	8	bFGF	3,54 ± 0,10	-
2	6	bFGF	0,72 ± 0,08	20%
3	4	bFGF	3,54 ± 0,15	100%
4	6	bFGF	3,16 ± 0,06	89%
5	6	bFGF	2,30 ± 0,23	65%
6	6	bFGF	2,25 ± 0,16	63%
7	6	bFGF	1,56 ± 0,15	44%

vasc.=васкуляризация

Заключение.

Лечение васкуляризации, индуцированной посредством bFGF, характеризуется зависимым от дозы эффектом после введения лахинимода: низкая доза (0,5 мг/кг, bid, группа 4) приводит к подавлению васкуляризации на 11% васкуляризация, а более высокая доза (2,5 мг/кг, bid, группа 5) приводит к подавлению васкуляризации на 35%. Увеличение частоты введения приводит к дополнительному увеличению подавления, причем многие низкие дозы (0,5 мг/кг, qid, группа 6) приводят к подавлению (37%), сходному с подавлением при немногих высоких дозах (группа 5). Многие ежедневные высокие дозы (2,5 мг/кг, qid, группа 7) приводят к даже большему подавлению (56%) васкуляризации.

Пример 3. Лахинимод и ABR-215174 оказывает влияние на активированное посредством LPS индуцированное микроглией образование трубочек эндотелиальных клеток микрососудов в сетчатке человека.

Методики

В исследование включены следующие экспериментальные группы.

Группа 1: Контроль (разбавитель, 0,1% DMSO).

Группа 2: Сульфорафан (10 мкМ, положительный контроль, антиангиогенные эффекты).

Группа 3: Афлиберцепт ("Eylea" 40 мкг/мл, положительный контроль, частичные антиангиогенные эффекты).

Группа 4: ABR-215174 (0,1 мкМ).

Группа 5: ABR-215062 (10 мкМ).

Эндотелиальные клетки микрососудов сетчатки человека (HRMECs) приобретали у фирмы Neuromics (Cat# HEC09, Lot# 2872) и выращивали в соответствии с инструкциями изготовителя в средах Endo-Growth (Cat# EKG001, Lot# EKG0011902269) с добавлением эндотелиального фактора роста (Cat# EKG001, Lot# EKG00125) в сосудах T25 с покрытием из AlphaBioscoat при 37°C 5% CO₂.

Первичную микроглию из головного мозга человека приобретали у фирмы Celprogen (Cat# 37089-01, Lot# 1614454-01) и выращивали в полных средах для выращивания микроглии с антибиотиками (Cat# M37089-01, Lot# 2010089205-03) с добавлением 10% стандартной фетальной бычьей сыворотки (Neuromics, Lot# 042P20) в покрытых поли-L-лизином (PLL, 50 мг/мл) сосудах T25 при 37°C 5% CO₂.

Микроглию человека высевали на покрытые PLL вставки для клеточных культур (Sarstedt, Cat# 83,3932,040) по 103000 клеток/см². Микроглию обрабатывали исследуемыми соединениями, афлиберцептом и разбавителем в течение 24 ч до активации липополисахаридом (LPS) с использованием следующих концентраций в полных средах для выращивания микроглии: Разбавитель (0,1% DMSO) Афлиберцепт (Eylea®, 40 г/мл), 0,1% DMSO ABR-215174 (0,1 мкМ), 0,1% DMSO ABR-215062 (10 мкМ), 0,1% DMSO.

Методику совместного выращивания микроглии и HRMECs модифицировали на основании протокола, описанного в публикациях Ding et al. 2018 (Ding X, Gu R, Zhang M, Ren H, Shu Q, Xu G, Wu H. Microglia enhanced the angiogenesis, migration and proliferation of co-cultured RMECs. BMC Ophthalmol. 2018,18(1):249. doi: 10.1186/s12886-018-0886-z. PMID: 30223824; PMCID: PMC6142340) и Ji Cho et al. 2019 (Ji Cho M, Yoon SJ, Kim W, Park J, Lee J, Park JG, Cho YL, Hun Kim J, Jang H, Park YJ, Lee SH, Min JK. Oxidative stress-mediated TXNIP loss causes RPE dysfunction. Exp Mol Med. 2019 Окт 15;51(10): 1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0327-y. PMID: 31615975; PMCID: PMC6802648). Микроглию активировали посредством LPS (100 нг/мл) в полных средах для выращивания микроглии без FBS с одновременной обработкой свежеприготовленными исследуемыми соединениями, Eylea и разбавителем в течение 24 ч. HRMECs инкубировали в основных средах Endo-Growth в течение 24 ч для совместного выращивания.

HRMECs высевали в покрытые Matrigel® 24-луночные планшеты (42000 клеток/см²) и одновременно обрабатывали свежеприготовленными исследуемыми соединениями, афлиберцептом и сульфорафаном в основных средах Endo-Growth:

Разбавитель (0,1% DMSO)

Сульфорафан (10 M), 0,1% DMSO

Афлиберцепт (Eylea®, 40 мкг/мл), 0,1% DMSO

ABR-215174 (0,1 мкМ), 0,1% DMSO

ABR-215062 (10 мкМ), 0,1% DMSO

Среды во вставках с микроглией, содержащих LPS, заменяли на соответствующие свежеприготовленные исследуемые соединения, афлиберцепт и сульфорафан в основных средах Endo-Growth. Вставки, содержащие активированную микроглию, переносили в 24-луночные планшеты, содержащие HRMECs. Совместные культуры инкубировали при +37°C 5% CO₂, окрашивали с помощью calcein-AM (5 мкМ) в течение 30 мин и визуализировали с использованием флуоресцентного микроскопа (Leica Thunder 3D Tissue Imager, Leica Microsystems).

Изображения анализировали с использованием программного обеспечения AngioTool (Zudaire E, Gambardella L, Kurcz C, Vermeren S (2011) A Computational Tool for Quantitative Analysis of Vascular Networks. PLOS ONE 6(11): e27385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027385>) для ImageJ (НИН общего пользования). Количественно определяли полную площадь трубочки, длину трубочки, плотность, лакуарность и показатель разветвленности (количество соединений и концевых точек).

Изображения анализировали с использованием программного обеспечения AngioTool (NIH, Bethesda, MD; доступно для общего пользования) и определяли следующие характеристики: средняя длина сосуда, полная длина сосудов, площадь сосуда, площадь сосудов в процентах, полное количество соединений, плотность соединений, полное количество концевых точек и средняя лакуарность. Необработанные данные представляли в мм или мкм (и мм² или мкм²) для длины и площади. Необработанные данные для всех характеристик представляли и анализировали с помощью обычного одностороннего ANOVA с критерием апостериорного множественного сравнения Даннетта.

Величину эффекта рассчитывали путем вычитания из каждого значения среднего значения для группы, получавшей разбавитель, с последующей нормировкой значений на значения для группы, получавшей сульфорафан (положительный контроль), так что среднее значение для группы, получавшей сульфорафан, соответствует максимальной величине эффекта (100%) и для группы, получавшей разбавитель, соответствует отсутствию эффекта (0%). Данные по величине эффекта анализировали с помощью непараметрического критерия Крускала-Уоллиса с критерием апостериорного множественного сравнения Данна.

Результаты и выводы

Разность между величинами нормированного эффекта для средней длины сосуда для групп, получавших сульфорафан и разбавитель, достигала статистической значимости (фиг. 4). Для группы, получавшей исследуемое соединение ABR215174 (величина эффекта 88,2%) величина эффекта для средней длины сосуда была значительно больше, чем для группы, получавшей разбавитель. Величины эффекта для группы, получавшей Eylea (величина эффекта 18%) и получавшей исследуемое соединение ABR215062 (величина эффекта 53%), хотя и не значимые статистически, свидетельствуют в пользу увеличения величины эффекта для средней длины сосуда.

Поскольку сульфорафан является известным и распространенным соединением для использования в качестве положительного контроля для предупреждения ангиогенеза, эти результаты показывают, что исследуемые соединения ABR215174 и ABR215062 также можно использовать для предупреждения ангиогенеза.

Пример 4. Аддитивные эффекты для активированного посредством LPS индуцированного микроглией образования трубочек эндотелиальных клеток микрососудов в сетчатке человека при объединении лахинимода или ABR-215174 с ингибитором ангиогенеза, таким как афлиберцепт, (Eylea®), в сопоставлении с монотерапией.

Микроглия, в особенности активированная микроглия, играет важную роль в ангиогенезе и поддержании гомеостаза функции сосудов в микрососудах сетчатки (Ding et al 2018). Предполагается, что совместное выращивание эндотелиальных клеток микрососудов сетчатки человека (HRMEC's) и микроглии головного мозга человека можно использовать для оценки воздействия соединения согласно настоящему раскрытию, такого как лахинимод, тасхинимод, ABR-215174 или ABR-215691, на неоваскуляризацию. Можно использовать такую методику, как описанная ниже.

Методики

Это исследование можно провести в основном, как описано в примере 3.

Исследование образования трубочки.

Исследование образования трубочки проводили с использованием лунок 24-луночного планшета с покрытием из Matrigel или 96-луночного планшета, как описано в публикации Ding et al. 2018 (Ding et al. BMC Ophthalmology (2018) 18:249): На лунки 96-луночного планшета наносили 50 мкл/лунка Matrigel при 37°C в течение 30 мин. После совместного выращивания с микроглией в течение 24 ч HRMECs высевали на по $1,5 \times 10^4$ клеток/лунка в 100 мкл среды. После некоторого периода времени, например, равного 4 ч, наблюдали образование трубочек и их фотографировали с помощью микроскопа (Leica Microsys-

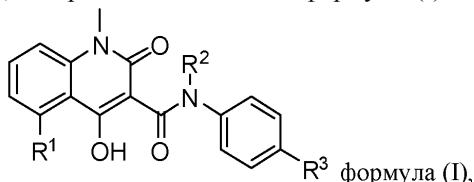
tems). Изображения анализировали с использованием плагина Angiotool (Zudaire et al., 2011, PLoS one, 6, 11, e27385) для ImageJ (NIH общего пользования). Количественно определяли полную площадь трубочки, длину трубочки, плотность, лакуарность и показатель разветвленности (количество соединений и концевых точек).

Результаты и выводы

Предполагается, что при объединении соединения согласно настоящему раскрытию, такого как лахинимод, 1 и 10 мкМ или ABR-215174, 0,01 и 0,1 мкМ, с афлиберцептом (30 нМ) наблюдается явный аддитивный эффект по сравнению со случаем использования каждого соединения в качестве монотерапии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции, содержащей соединение формулы (I)

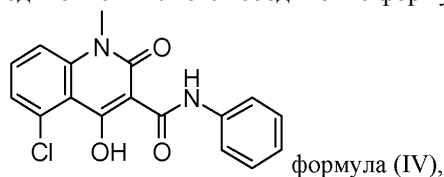


где

R¹ представляет собой хлор, R² представляет собой этил или водород и R³ представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения глазной болезни или глазного нарушения, выбранного из группы, состоящей из следующих: неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, паннус роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия.

2. Применение по п.1, где соединением является лахинимод или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Применение по п.1, где соединением является соединение формулы (IV)



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Применение по любому из предыдущих пунктов, где глазная болезнь или глазное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела и паннус роговицы.

5. Применение по п.4, где глазной болезнью или глазным нарушением является неоваскуляризация роговицы.

6. Применение по любому из пп.1-3, где глазная болезнь или глазное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия.

7. Применение по п.6, где глазной болезнью или глазным нарушением является пролиферативная диабетическая ретинопатия.

8. Применение по п.6, где глазной болезнью или глазным нарушением является ретролентальная фиброплазия.

9. Применение по п.6, где глазной болезнью или глазным нарушением является ишемическая ретинопатия.

10. Применение по любому из пп.1-3, где глазная болезнь или глазное нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки и влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна.

11. Применение по п.10, где глазной болезнью или глазным нарушением является неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза.

12. Применение по п.10, где глазной болезнью или глазным нарушением является неоваскуляризация сетчатки.

13. Применение по п.10, где глазной болезнью или глазным нарушением является влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна.

14. Применение по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит или ее вводят в комбинации с ингибитором ангиогенеза, таким как афлиберцепт.

15. Применение по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит или ее вводят в комбинации с ингибитором VEGF.

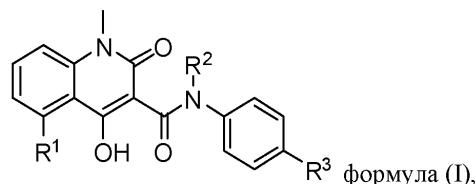
16. Применение по п.15, где ингибитор VEGF выбран из группы, состоящей из следующих: афли-

берцепт, ранибизумаб, бевацизумаб, бролуцизумаб, абиципар пэгол, конберцепт и фарицимаб.

17. Применение по любому из предыдущих пунктов, где композиция содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или ее вводят в комбинации с ним.

18. Применение по любому из предыдущих пунктов, где путем введения является местный, пероральный, в стекловидное тело, подконъюнктивный, ретробульбарный, интракамеральный или системный.

19. Способ лечения глазной болезни или глазного нарушения, выбранного из группы, состоящей из следующих: неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, паннус роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия, указанный способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)

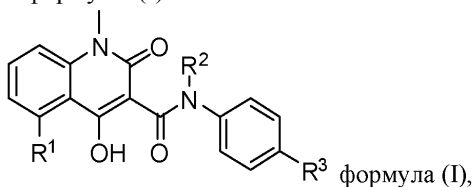


формула (I),

где

R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой этил или водород и R^3 представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемой соли.

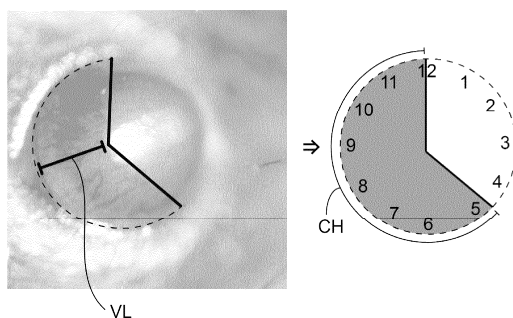
20. Применение соединения формулы (I)



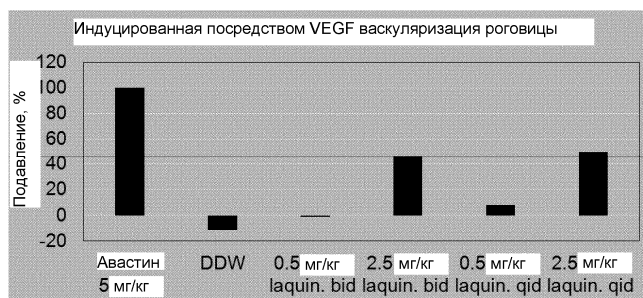
формула (I),

где

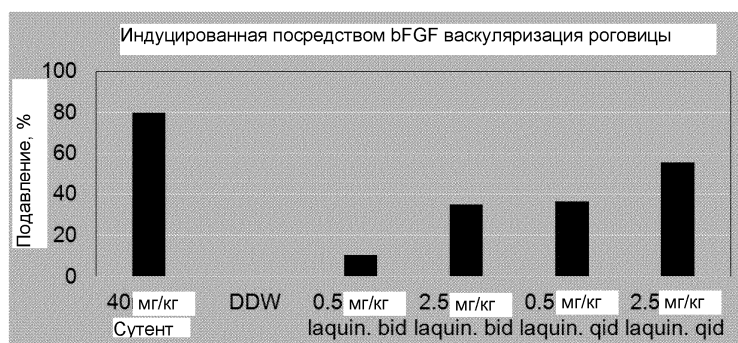
R^1 представляет собой хлор, R^2 представляет собой этил или водород и R^3 представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения глазной болезни или глазного нарушения, выбранного из группы, состоящей из следующих: неоваскуляризация роговицы, неоваскуляризация радужной оболочки, неоваскуляризация ресничного тела, паннус роговицы, неоваскуляризация сосудистой оболочки глаза, неоваскуляризация сетчатки, влажная форма возрастной дегенерации желтого пятна, пролиферативная диабетическая ретинопатия, ретролентальная фиброплазия и ишемическая ретинопатия.



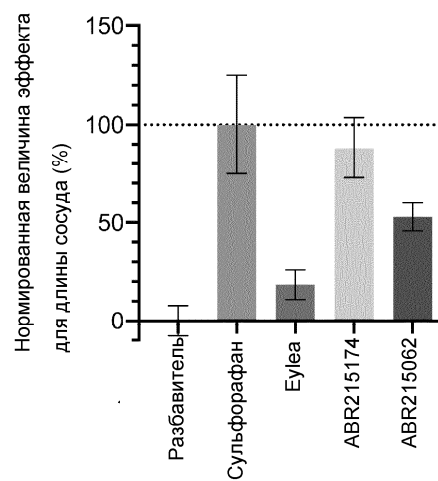
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

