



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.30</p> <p>(21) Номер заявки
202091544</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2018.12.20</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/335</i> (2006.01)
<i>A61K 31/472</i> (2006.01)
<i>A61K 31/551</i> (2006.01)
<i>A61K 45/00</i> (2006.01)
<i>A61P 9/12</i> (2006.01)
<i>A61P 27/02</i> (2006.01)
<i>A61P 27/06</i> (2006.01)
<i>A61P 43/00</i> (2006.01)</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ КОМБИНАЦИЮ СЕПЕТАПРОСТА И ИНГИБИТОРА РНО-АССОЦИИРОВАННОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ СУПЕРСПИРАЛЬ

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(31) 2017-244847; 2018-180658</p> <p>(32) 2017.12.21; 2018.09.26</p> <p>(33) JP</p> <p>(43) 2020.09.15</p> <p>(86) PCT/JP2018/046970</p> <p>(87) WO 2019/124488 2019.06.27</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)</p> <p>(72) Изобретатель:
Ямамото Ясуко, Танигути Таказуми
(JP)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> <p>(56) WO-A1-2012105674
DUBINER, Harvey et al.: "Fixed dose combination of AR-13324 and latanoprost (PG324): A double-masked, randomized, controlled study in patients with open-angle glaucoma (OAG) or ocular hypertension (OHT)", Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., vol. 56, 2015, title, entire abstract
LEWIS, Richard A. et al.: "Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study</p> | <p>in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension", Br. J. Ophthalmol., 2016, vol. 100, p. 339-344, title, abstract, each figure, each table, etc.
JP-A-2004107335
TANIHARA, Hidenobu et al.: "One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension", Acta Ophthalmologica, vol. 94, 2016, p. e26-e34, title, abstract, each figure, each table, etc.
WO-A1-2011013651
WO-A1-2012102357
YAMAGISHI, Reiko et al.: "IOP LOWING EFFECT OF SEPETAPROST ON MOUSE EYE", WORLD GLAUCOMA CONGRESS 7th, June 2017, p. 534, purpose, results, conclusion
ELLIS, Eydie Miller et al.: "Ocular hypotensive effect of the novel EP3/FP agonist ONO-9054 versus Xalatan: results of a 28-day, double-masked, randomised study", Br. J. Ophthalmol., vol. 101, 2016, p. 796-800, title, abstract, each figure, each table, etc.
FP/EP3 dual sepetaprost, vol. 121, March 2017, p. 183, lower left 01-045, purpose, results, conclusion, non-official translation (YAMAGISHI, Reiko et al.: "Action of a new FP/EP3 dual agonist sepetaprost on mouse intraocular pressure", Journal of Japanese Ophthalmological Society, vol. 121, special extra edition)</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- (57)** Задача изобретения заключается в обнаружении комбинации профилактического или терапевтического агента для глаукомы или глазной гипертензии, которая является пригодной в качестве профилактического или терапевтического агента для глаукомы или глазной гипертензии. Объединение сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, обеспечивает усиление действия, снижающего внутриглазное давление, по сравнению со случаем, когда каждое лекарственное средство применяют отдельно. В качестве формы введения их можно вводить одновременно или можно вводить в виде комбинированного лекарственного средства.

Область техники

Настоящее изобретение относится к профилактическому или терапевтическому агенту для глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется тем, что сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей суперспираль, вводят в комбинации. Настоящее изобретение также относится к профилактическому или терапевтическому агенту для глаукомы или глазной гипертензии, содержащему сепетапрост, который характеризуется применением одновременно с ингибитором (ингибиторами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

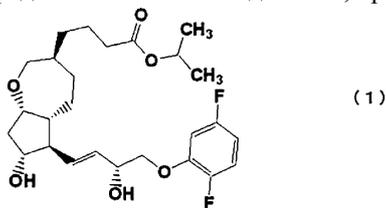
Уровень техники

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

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

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

Между прочим, сепетапрост представляет собой соединение, представленное формулой (1)



Формула 1

Описано в патентном документе 6 как одно из огромного количества соединений. Поскольку данные соединения обладают мощным и устойчивым действием, снижающим внутриглазное давление, описано, что они, как ожидается, будут терапевтическим средством при глаукоме.

Документы предшествующего уровня техники

Патентные документы.

Патентный документ 1: WO 2010/113957.

Патентный документ 2: японский патент № 2726672.

Патентный документ 3: WO 2002/38158.

Патентный документ 4: WO 2004/019951.

Патентный документ 5: WO 2004/045644.

Патентный документ 6: WO 2011/013651.

Непатентные документы.

Непатентный документ 1: Clinical Ophthalmology, 2010, 4, 1-9.

Сущность настоящего изобретения

Проблемы, которые будут решаться настоящим изобретением.

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

Способы решения проблем.

Изобретатели настоящего изобретения интенсивно изучали эффект комбинации профилактических

или терапевтических агентов для глаукомы или глазной гипертензии, и, как результат, они обнаружили, что при применении сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, в комбинации усиливается эффект снижения внутриглазного давления по сравнению со случаем, где каждое лекарственное средство применяют отдельно, посредством чего они завершили настоящее изобретение.

Т.е. настоящее изобретение относится к следующему.

(1) Профилактический или терапевтический агент для глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется тем, что сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, вводят в комбинации.

(2) Профилактический или терапевтический агент, описанный в приведенном выше (1), который представляет собой комбинированное лекарственное средство, содержащее сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(3) Профилактический или терапевтический агент, описанный в приведенном выше (1), где сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, вводят в различные моменты времени или одновременно.

(4) Профилактический или терапевтический агент для глаукомы или глазной гипертензии, содержащий сепетапрост, который характеризуется применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(5) Профилактический или терапевтический агент, описанный в приведенном выше (4), который вводят в отличный момент времени от или одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(6) Профилактический или терапевтический агент описанный в любом из приведенных выше (1)-(5), где ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, представляет собой по меньшей мере один тип, выбранный из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли.

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

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

Кроме того, настоящее изобретение относится к следующему.

(9) Агент, снижающий внутриглазное давление, который характеризуется тем, что комбинируют сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(10) Агент, снижающий внутриглазное давление, содержащий сепетапрост, который характеризуется применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

Кроме того, настоящее изобретение относится к следующему.

(11) Профилактическая или терапевтическая композиция для глаукомы или глазной гипертензии, содержащая сепетапрост, который характеризуется введением в комбинации с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(12) Профилактический или терапевтический способ для глаукомы или глазной гипертензии, включающий введение терапевтически эффективного количества сепетапроста и терапевтически эффективного количества ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, нуждающемуся субъекту.

(13) Применение комбинации сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии.

(14) Применение сепетапроста для получения лекарственного средства для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии, характеризующееся применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(15) Сепетапрост для применения в профилактике или лечении глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(16) Комбинация сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, для применения в профилактике или лечении глаукомы или глазной гипертензии.

Более того, настоящее изобретение относится к следующему.

(17) Композиция для снижения внутриглазного давления, содержащая сепетапрост, который характеризуется введением в комбинации с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(18) Способ для снижения внутриглазного давления, включающий введение терапевтически эффективного количества сепетапроста и терапевтически эффективного количества ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, нуждающемуся субъекту.

(19) Применение комбинации сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, для получения лекарственного средства для снижения внутриглазного давления.

(20) Применение сепетапроста для получения лекарственного средства для снижения внутриглазного давления, характеризующееся применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(21) Сепетапрост для применения в снижении внутриглазного давления, которое характеризуется применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

(22) Комбинация сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, для применения в снижении внутриглазного давления.

В частности, каждый элемент приведенного выше (1)-(22) можно комбинировать путем произвольного выбора двух или более.

Эффекты настоящего изобретения.

Введением сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, в глаз в комбинации, усиливают действие, снижающее внутриглазное давление. Соответственно настоящее изобретение является пригодным в качестве профилактического или терапевтического агента для глаукомы или глазной гипертензии. Кроме того, согласно настоящему изобретению обеспечивают достаточную безопасность в качестве фармацевтического продукта.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен график, показывающий изменение степени снижения внутриглазного давления с течением времени для каждой группы введения сепетапроста и рипасудила отдельно и при совместном применении.

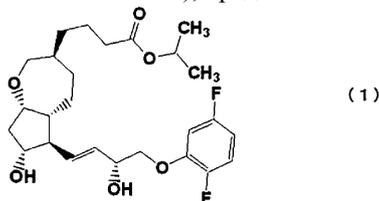
На фиг. 2 представлен график, показывающий изменение степени снижения внутриглазного давления с течением времени для каждой группы введения сепетапроста и нетарсудила отдельно и при совместном применении.

Подробное описание вариантов осуществления

Далее настоящее изобретение будет описано подробно.

Настоящее изобретение относится к профилактическому или терапевтическому агент для глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется тем, что сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, вводят в комбинации, и далее в настоящем изобретении его называют просто "терапевтический агент или подобные".

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению сепетапрост представляет собой соединение (CAS регистрационный № 1262873-06-2), представленное следующей формулой (1)



Формула 2

и также называют 2-пропанол 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил)-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил) бутаноат.

Сепетапрост можно получить согласно способам, описанным в WO 2011/013651 (патентный документ 6), или подходящим способом в данной области техники.

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

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

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

Сепетапрост может быть в виде гидрата или сольвата.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению содержание сепетапроста конкретно не ограничено, которое может изменяться в зависимости от формы введения, и в случае глазных капель, нижний предел содержания сепетапроста предпочтительно составляет 0,000001-5% (в/о) и более

предпочтительно 0,00001-0,05% (в/о). В настоящем изобретении "% (в/о)" обозначает массу (г) активного ингредиента(ов) или добавки(добавок), содержащихся в 100 мл лекарственного средства. Например, 0,01% (в/о) сепетапрост обозначает то, что содержание сепетапроста, содержащегося в 100 мл лекарственного средства, составляет 0,01 г.

В частности, когда находится в форме гидрата или сольвата, содержание сепетапроста можно считать на основе любой из свободной формы, гидрата или сольвата сепетапроста.

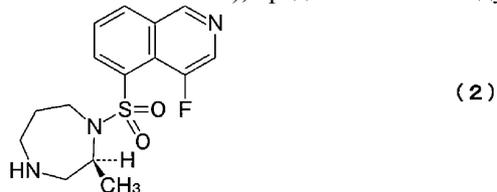
Ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, в терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению обозначает соединение, которое ингибирует активированную серин/треониновую киназу, сопровождающуюся активацией Rho. Например, можно упомянуть ROK α (ROCK-II), p160ROCK (ROCK β , ROCK-I) и другие соединения, которые ингибируют белок, обладающий серин/треониновой киназной активностью.

В качестве конкретных примеров ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, примерами являются ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, такой как (R)-транс-N-(пиридин-4-ил)-4-(1-аминоэтил)циклогексанкарбоксамид, (R)-(+)-N-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-4-(1-аминоэтил)бензамид или подобные, описанные в WO 98/06433 и WO 00/09162; ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, такой как 1-(5-изохинолинсульфонил)гомопиперазин, 1-(5-изохинолинсульфонил)-2-метилпиперазин или подобные, описанные в WO 97/23222 и Nature, 389, 990-994 (1997); ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, такой как (1-бензилпирролидин-3-ил)-(1H-индазол-5-ил)амин или подобные, описанные в WO 01/56988; ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, такой как (1-бензилпиперидин-4-ил)-(1H-индазол-5-ил)амин или подобные, описанные в WO 02/100833; ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, такой как N-[2-(4-фторфенил)-6,7-диметокси-4-хиназолинил]-N-(1H-индазол-5-ил)амин или подобные, описанные в WO 02/076976; ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, такой как N-4-(1H-индазол-5-ил)-6,7-диметокси-N-2-пиридин-4-илхиназолин-2,4-диамин или подобные, описанные в WO 02/076977; ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, такой как 4-метил-5-(2-метил-[1,4]дiazепан-1-сульфонил)изохинолин или подобные, описанные в WO 99/64011; ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, такой как (S)-(-)-1-(4-фтор-5-изохинолинсульфонил)-2-метил-1,4-гомопиперазин или подобные, описанные в WO 2006/068208; и ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, такой как 4-(3-амино-1-(изохинолин-6-иламино)-1-оксопропан-2-ил)бензил 2,4-диметилбензоат или подобные, описанные в WO 2010/126626. Среди них, в частности, (S)-(-)-1-(4-фтор-5-изохинолинсульфонил)-2-метил-1,4-гомопиперазин, 4-(3-амино-1-(изохинолин-6-иламино)-1-оксопропан-2-ил)бензил 2,4-диметилбензоат и [4-[(1S)-1-(аминометил)-2-(изохинолин-6-иламино)-2-оксоэтил]фенил]метил 2,4-диметилбензоат являются предпочтительными.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению содержание ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, конкретно не ограничено, которое может изменяться в зависимости от формы введения, и в случае глазных капель, содержание ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, предпочтительно составляет 0,0001-5% (в/о), и более предпочтительно 0,001-1% (в/о).

В частности, когда ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, находится в форме соли, гидрата или сольвата, содержание данного ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, можно рассчитать на основе любой свободной формы, соли, гидрата или сольвата ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению рипасудил представляет собой соединение (CAS регистрационный № 223645-67-8), представленное следующей формулой (2)



Формула 3

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

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению соль рипасудила конкретно не ограничена при условии, что она представляет собой фармакологически приемлемую соль. Конкретные

примеры включают соль неорганической кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат или фосфат; соль органической кислоты, такую как ацетат, трифторацетат, бензоат, оксалат, малонат, сукцинат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, метансульфонат, этансульфонат, трифторметансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат, глутамат или аспарат; соль металла, такую как соль натрия, соль калия, соль кальция или соль магния; неорганическую соль, такую как соль аммония; или соль органического амина, такую как соль триэтиламина или соль гуанидина, предпочтительно гидрохлорид и более предпочтительно моногидрохлорид.

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

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

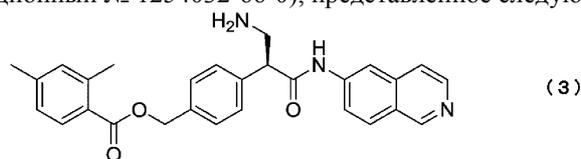
Когда существует кристаллический полиморфизм и/или кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) в рипасудиле или его соли, данные кристаллические полиморфы и/или кристаллическая полиморфная группа (кристаллическая полиморфная система) также включены в объем настоящего изобретения.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

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения рипасудил или его соль могут быть в виде гидрата или сольвата. В качестве соли и гидрата рипасудила, дигидрат моногидрохлорида рипасудила (CAS регистрационный № 887375-67-9) является самым предпочтительным. В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения рипасудил, или его соль, или его гидрат, или сольват также просто называют "рипасудил".

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

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

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения нетарсудил представляет собой соединение (CAS регистрационный № 1254032-66-0), представленное следующей формулой (3)



Формула 4

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

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

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

Когда наблюдается протонная таутомерия в нетарсудиле или его соли, данные таутомеры (кето

форма и енольная форма) также включаются в объем настоящего изобретения.

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

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения нетарсудил или его соль могут быть в виде гидрата или сольвата. В качестве соли и гидрата нетарсудила, нетарсудил димезилат (CAS регистрационный № 1422144-42-0) является самым предпочтительным. В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения нетарсудил, или его соль, или его гидрат, или сольват также просто называют "нетарсудил".

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

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

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретения в дополнение к сепетапросту и ингибитору (ингибиторам) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, один или более из других профилактических или терапевтических агентов для глаукомы или глазной гипертензии можно дополнительно применять в комбинации. Другой профилактический или терапевтический агент (агенты) для глаукомы или глазной гипертензии могут представлять собой любое лекарственное средство, при условии, что оно обладает действием, снижающим внутриглазное давление, и является пригодным для лечения глаукомы, и можно упомянуть неселективные симпатомиметики, α_2 -рецепторные агонисты, α_1 -рецепторные блокаторы, β -рецепторные блокаторы, парасимпатомиметики, ингибиторы карбоангидразы, простагландины и подобные.

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

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

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

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

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

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

Содержание β -рецепторных блокаторов может изменяться в зависимости от типа лекарственного средства, и в случае тимолола оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,1-0,5% (в/о) и особенно предпочтительно 0,1% (в/о), 0,25% (в/о) или 0,5% (в/о). Кроме того, в случае бемунолола оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,25-1% (в/о) и особенно предпочтительно 0,25, 0,5 или 1% (в/о). В случае картеолола оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 1-2% (в/о) и особенно предпочтительно 1 или 2% (в/о). В случае нипрадилола оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о) и особенно предпочтительно 0,25% (в/о). В случае бетаксолола оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,25-0,5% (в/о) и особенно предпочтительно 0,25 или 0,5% (в/о). В случае левобунолола оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о), более предпочтительно 0,25-0,5% (в/о) и особенно предпочтительно 0,25 или 0,5% (в/о). В случае метрипролола оно предпочтительно составляет 0,01-5% (в/о) и особенно предпочтительно 0,3% (в/о).

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

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

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

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

В терапевтическом агенте или подобном настоящему изобретению вместо ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, один или более из других профилактических или терапевтических агентов для глаукомы или глазной гипертензии можно применять в комбинации с сепетапростом. В качестве другого профилактического или терапевтического агента(ов) для глаукомы или глазной гипертензии можно применять любое вещество при условии, что оно обладает действием, снижающим внутриглазное давление или нейропротекторным действием и является пригодным для лечения глаукомы, можно упомянуть неселективные симпатомиметики, α_2 -рецепторные агонисты, α_1 -рецепторные блокаторы, парасимпатомиметики, ингибиторы карбоангидразы, простагландины, NMDA антагонисты, и подобные, и их конкретные примеры или их содержание является таким, как описано выше. В качестве примеров более конкретной комбинации можно упомянуть комбинацию сепетапроста и дипивефрина, комбинацию сепетапроста и бримонидина, комбинацию сепетапроста и апраклонида, комбинацию сепетапроста и буназозина, комбинацию сепетапроста и пилокарпина, комбинацию сепетапроста и карбахола, комбинацию сепетапроста и демекария, комбинацию сепетапроста и экотиофата, комбинацию сепетапроста и бромида дистигмина, комбинацию сепетапроста и дорзоламида, комбинацию сепетапроста и бринзоламида, комбинацию сепетапроста и ацетазоламида, комбинацию сепетапроста и диклофенамида, комбинацию сепетапроста и метазоламида, комбинацию сепетапроста и изопропил унопростона, комбинацию сепетапроста и латанопроста, комбинацию сепетапроста и травопро-

ста и комбинацию сепетапроста и биматопроста.

Терапевтический агент или подобные настоящего изобретения характеризуется тем, что сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, вводят в комбинации, посредством чего предполагается предотвратить или лечить глаукому или глазную гипертензию. В качестве глаукомы для терапевтического агента или подобного настоящего изобретения можно привести пример первичной открытоугольной глаукомы, вторичной открытоугольной глаукомы, глаукомы с нормальным давлением, гиперсекреционную глаукому, первичную закрытоугольную глаукому, вторичную закрытоугольную глаукому, глаукому плато радужной оболочки, глаукому с комбинированным механизмом, врожденную глаукому, стероидную глаукому, глаукому эксфолиации, амилоидную глаукому, неоваскулярную глаукому, злокачественную глаукому, капсульную глаукому хрусталика, синдром плато радужки и подобные.

В терапевтическом агенте или подобном настоящего изобретения, что касается лекарственной формы, состав, содержащий сепетапрост, и отдельный состав, содержащий ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, можно вводить (совместное введение), или можно вводить один состав (комбинированное лекарственное средство), содержащий сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль. Кроме того, когда один или более из других профилактических или терапевтических агентов для глаукомы или глазной гипертензии применяют в комбинации в добавление к сепетапросту и ингибитору(ам) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, то сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, и другой профилактический или терапевтический агент(ы) для глаукомы или глазной гипертензии можно вводить одновременно, комбинированное лекарственное средство, содержащее необязательный компонент(ы) из данных и оставшийся компонент(ы) можно вводить одновременно, или можно вводить комбинированное лекарственное средство, содержащее все компоненты.

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

Когда сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, и другой профилактический или терапевтический агент(ы) для глаукомы или глазной гипертензии формулируют отдельно, каждый состав можно получить согласно известному способу. В качестве состава ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, или другого профилактического или терапевтического агента для глаукомы или глазной гипертензии, можно также применять состав, уже имеющийся в продаже, такой как рипасудил, нетарсудил, дипивефрин, бримонидин, апраклонидин, буназозин, тимолол, бифеунолол, картеолол, нипрадиллол, бетаксолол, левобунолол, метрипронолол, пилокарпин, дорзоламид, бринзоламид, ацетазоламид, изопропил унопростон, латанопрост, травопрост, биматопрост, Cosopt (зарегистрированный товарный знак) комбинированные глазные капли, Xalacom (зарегистрированный товарный знак) комбинированные глазные капли, DuoTrav (зарегистрированный товарный знак) комбинированные глазные капли и подобные или вещество (вещества), соответствующие им.

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

В случае получения глазных капель сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, добавляют к очищенной воде, буферному раствору или подобному и перемешивают, а затем pH смеси регулируют агентом, регулирующим pH, получая требуемые глазные капли. Кроме того, при необходимости можно применять добавку(и), обычно применяемые в глазных каплях, и в качестве добавок можно упомянуть изотонический агент, буферный агент, поверхностно-активное вещество, стабилизатор, консервант, агент, способствующий растворению, и подобные.

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

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

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

Способ введения терапевтического агента или подобных настоящего изобретения можно подходящим образом изменять в зависимости от лекарственной формы, тяжести симптомов у пациента, которому осуществляют введение, возраста, веса тела, пути введения, решения доктора и подобных, и в случае комбинированного лекарственного средства, содержащего сепетапрост или его эфир или его соль, и один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, его можно вводить 1-5 раз в день, предпочтительно один или два раза в день, и самое предпочтительное один раз в день. Когда состав, содержащий сепетапрост или его эфир или его соль, и состав, содержащий один или более из ингибиторов Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, выбранных из группы, состоящей из рипасудила, нетарсудила и их соли, вводят одновременно, каждый состав можно вводить в различные моменты времени или одновременно 1-3 раза в день, предпочтительно один или два раза в день, и самое предпочтительное один раз в день. В частности, при совместном введении, когда составы вводят в различные моменты времени, порядок введения составов не ограничен, и после введения одного состава, другой состав можно вводить в течение 12 ч, обычно в течение 6 ч, более предпочтительно в течение 1 ч, более предпочтительно в течение 30 мин, особенно предпочтительно в течение 5 мин, и самое предпочтительное в кратчайшие сроки. В вышеупомянутом способе введения в случае введения глазных капель, предпочтительно вводить от 1 до 3 капель за один раз, более предпочтительно вводить 1 или 2 капли и самое предпочтительное вводить 1 каплю.

Подробное описание приведенного выше терапевтический агент или подобных настоящего изобретения также применимо к профилактическому или терапевтическому агенту для глаукомы или глазной гипертензии, содержащему сепетапрост настоящего изобретения, который характеризуется применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль. Подробное описание приведенного выше терапевтического агента или подобных настоящего изобретения также применимо к агенту, снижающему внутриглазное давление настоящего изобретения, который характеризуется тем, что смешивают сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль. Подробное описание приведенного выше терапевтического агента или подобных настоящего изобретения также применимо к агенту, снижающему внутриглазное давление настоящего изобретения, содержащему сепетапрост, который характеризуется применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

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

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой композицию для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии, содержащую сепетапрост, который характеризуется введением в комбинации с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой профилактический или терапевтический способ для глаукомы или глазной гипертензии, включающий введение терапевтически эффективного количества сепетапроста и терапевтически эффективного количества ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, в комбинации нуждающемуся субъекту.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение комбинации сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение сепетапроста для получения лекарственного средства для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой сепетапрост для применения в профилактике или лечении глаукомы или глазной гипертензии, который характеризуется применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой комбинацию сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, для применения в профилактике или лечении глаукомы или глазной гипертензии.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой композицию для снижения внутриглазного давления, содержащую сепетапрост, который характеризуется введением в комбинации с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ для снижения внутриглазного давления, включающий введение терапевтически эффективного количества сепетапроста и терапевтически эффективного количества ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, нуждающемуся субъекту.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение комбинации

сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, для получения лекарственного средства для снижения внутриглазного давления.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение сепетапроста для получения лекарственного средства для снижения внутриглазного давления, характеризующегося применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой сепетапрост для применения в снижении внутриглазного давления, который характеризуется применением одновременно с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой комбинацию сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, для применения в снижении внутриглазного давления.

Примеры

Далее показаны результаты фармакологических тестов, но они предоставлены для лучшего понимания настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Фармакологический тест.

Пример 1.

Для того чтобы исследовать пригодность комбинации сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, исследовали эффект снижения внутриглазного давления при одновременном введении сепетапроста и рипасудила, который представляет собой ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, экспериментальным животным (обезьяны с нормальным давлением).

Получение растворов соединения, которые будут тестировать.

(1) Получение раствора сепетапроста.

Сепетапрост растворяли в очищенной воде, содержащей агент, способствующий растворению, и затем получали раствор сепетапроста с требуемой концентрацией, применяя общепринятый способ.

(2) Получение раствора рипасудила.

Имеющиеся в продаже глазные капли рипасудила (Kowa Company, Ltd., GLANATEC (зарегистрированный товарный знак) глазные капли 0,4%) применяли как есть.

Способ тестирования.

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

Лекарственные средства и животные, применяемые в тесте.

Раствор сепетапроста: 0,0003% (в/о) раствор сепетапроста (объем глазных капель: 20 мкл/глаз).

Раствор рипасудила: 0,4% (в/о) раствор рипасудила (торговое название: GLANATEC (зарегистрированный товарный знак) глазные капли 0,4%, объем глазных капель: 20 мкл/глаз).

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

Способ введения и способ измерения.

1. Совместное введение сепетапроста и рипасудил.

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

(2) Непосредственно после введения раствора соединения, которое тестируют, внутриглазное давление измеряли, и данную величину устанавливали как внутриглазное давление (0 часов) перед введением.

(3) Раствор сепетапроста наносили на один глаз экспериментального животного (контралатеральный глаз не обрабатывали). Через короткое время (примерно через 5 мин) раствор рипасудила наносили на тот же глаз.

(4) Через 2, 4, 6, 8 и 24 ч после нанесения раствора сепетапроста на глаз одну глазную каплю гидрохлорида оксипрокаиона 0,4% наносили на глаз для измерения внутриглазного давления соответственно, и после местной анестезии измеряли внутриглазное давление. Кроме того, внутриглазное давление измеряли каждые три раза и рассчитывали среднее значение. Что касается измененного значения внутриглазного давления (мм рт.ст.), рассчитывали разницу относительно значения внутриглазного давления перед введением в каждый момент времени измерения.

2. Однократное введение сепетапроста.

Тест проводили тем же способом, как приведенные выше тест с совместным введением, за исключением замены раствора рипасудила на физиологический соляной раствор.

3. Однократное введение рипасудила.

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

4. Контроль.

Тест проводили тем же способом, как приведенные выше тест с совместным введением, за исключением замены раствора сепетапроста на основу раствора сепетапроста и замены раствора рипасудила на физиологический соляной раствор.

Результаты.

Изменения в снижении внутриглазного давления с течением времени для каждой группы введения показаны на фиг. 1 и в табл. 1. Изменения значений внутриглазного давления показаны в виде среднего значения \pm SEM разности от значения (0 ч) до введения восьми обезьянам в каждой группе с учетом каждого момента времени измерения для каждого индивидуума. Сравнение контрольной группы с группой применения сепетапроста, группой рипасудила или группой совместного применения сепетапроста/рипасудила и сравнение группы с совместным применением сепетапроста/рипасудила с группой сепетапроста или группой рипасудила проводили, после проведения теста Бартлетта, в случае, когда дисперсия была однородной, применяя тест Даннетта, или в случае неоднородности, применяя тест Стила. Уровень значимости по отношению к контрольной группе был показан как ## $p < 0,01$ в тесте Даннетта, * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ в тесте Стила. Уровень значимости для группы с совместным применением сепетапроста/рипасудила был показан как † $p < 0,05$ и †† $p < 0,01$ в тесте Даннетта и \$\$ $p < 0,01$ в тесте Стила.

Таблица 1

Время после закапывания	2	4	6	8	24
контроль	0,0	0,2	0,2	0,1	0,0
Сепетапрост	0,1	0,9	1,8	1,9	0,6
Рипасудил	2,4	1,8	1,6	1,5	0,4
совместное применение сепетапроста/рипасудила	3,0	3,5	3,4	3,8	0,7

Как ясно видно из фиг. 1 и табл. 1, группа, которой одновременно вводили сепетапрост и рипасудил, показала более превосходное действие, снижающее внутриглазное давление, и устойчивый эффект действия, чем группа, которой вводили одно лекарственное средство, т.е. группа, которой вводили сепетапрост, и группа, которой вводили рипасудил. В частности, через 2, 4 и 8 ч после введения величины изменения значений внутриглазного давления для группы с одновременным введением сепетапроста и рипасудила, были больше, чем сумма величин изменения значений внутриглазного давления для группы, получавшей сепетапрост, и для группы, получавшей рипасудил, и был подтвержден синергетический эффект действия, снижающего внутриглазное давление.

Исходя из описанного выше, было обнаружено, что смешав сепетапрост с ингибитором (ингибиторами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, можно получить более эффективное действие, снижающее внутриглазное давление и устойчивый эффект действия.

Пример 2.

Для того чтобы исследовать пригодность комбинации сепетапроста и ингибитора(ов) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, исследовали эффект снижения внутриглазного давления при одновременном введении сепетапроста и нетарсудила, который представляет собой ингибитор Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, экспериментальным животным (обезьяны с нормальным давлением).

Получение растворов соединений, которые будут тестировать.

(1) Получение раствора сепетапроста.

Сепетапрост растворяли в очищенной воде, содержащей агент, способствующий растворению, и затем получали раствор сепетапроста с требуемой концентрацией, применяя общепринятый способ.

(2) Получение раствора нетарсудила.

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

Способ тестирования.

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

Лекарственные средства и животные, применяемые в тесте.

Раствор сепетапроста: 0,0003% (в/о) раствор сепетапроста (объем глазных капель: 20 мкл/глаз).

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

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

Способ введения и способ измерения.

1. Совместное введение сепетапроста и нетарсудила.

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

(2) Непосредственно после введения раствора соединения, которое тестируют, внутриглазное давление измеряли, и данную величину устанавливали как внутриглазное давление (0 ч) перед введением.

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

(4) Через 2, 4, 6, 8 и 24 ч после нанесения раствора сепетапроста на глаз одну каплю 0,4% глазных капель гидрохлорида оксидбупрокаина наносили на глаз для измерения внутриглазного давления, соответственно, и после местной анестезии измеряли внутриглазное давление. Кроме того, каждое внутриглазное давление измеряли три раза и рассчитывали среднее значение. Что касается измененного значения внутриглазного давления (мм рт.ст.), рассчитывали разницу от значения внутриглазного давления перед введением в каждый момент времени измерения.

2. Однократное введение сепетапроста.

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

3. Однократное введение нетарсудила.

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

4. Контроль.

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

Результаты.

Изменения снижения внутриглазного давления с течением времени для каждой группы введения показаны на фиг. 2 и в табл. 2. Изменение значений внутриглазного давления показано как среднее значение \pm SEM разности от значения (0 ч) до введения восьми обезьянам в каждой группе относительно каждого момента времени измерения для каждого индивидуума. Сравнение контрольной группы с группой применения сепетапроста, группой применения нетарсудила или группой совместного применения сепетапроста/нетарсудила и сравнение группы совместного применения сепетапроста/нетарсудила с группой применения сепетапроста или группой применения нетарсудила приводили, после проведения теста Бартлетта, в случае, когда дисперсия была равномерной, применяя Даннетта, или в случае неоднородности применяя тест Стила. Уровень значимости относительно контрольной группы показан как * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ в тесте Стила и * # $p < 0,05$ и ### $p < 0,001$ в тесте Даннета. Уровень значимости относительно группы совместного применения сепетапроста/нетарсудила показан как † $p < 0,05$ в тесте Даннета.

Таблица 2

Время закапывания	после	2	4	6	8	24
контроль		0,2	0,0	-0,1	-0,3	0,0
Сепетапрост		-0,2	-1,6	-2,2	-2,0	-1,1
Нетарсудил		-0,4	-2,2	-2,1	-2,3	-0,6
совместное применение сепетапроста/нетарсудила		-0,3	-3,0	-3,2	-3,9	-1,1

Как ясно видно из фиг. 2 и табл. 2, в группе, которой одновременно вводили сепетапрост и нетарсудил, было показано более превосходное действие, снижающее внутриглазное давление, и устойчивый эффект действия, чем в группе, которой вводили одно лекарственное средство, т.е. в группе, которой вводили сепетапрост, и в группе, которой вводили нетарсудил.

Из приведенного выше, обнаружили, что смешав сепетапрост с ингибитором(ами) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, можно получить более эффективное действие, снижающее внутриглазное давление, и устойчивый эффект от действия.

Промышленная применимость.

Когда сепетапрост и ингибитор(ы) Rho-ассоциированных протеинкиназ, содержащих суперспираль, комбинируют и вводят в глаз, усиливается действие, снижающее внутриглазное давление. Следовательно-

но, настоящее изобретение является пригодным в качестве профилактического или терапевтического агента для глаукомы или глазной гипертензии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

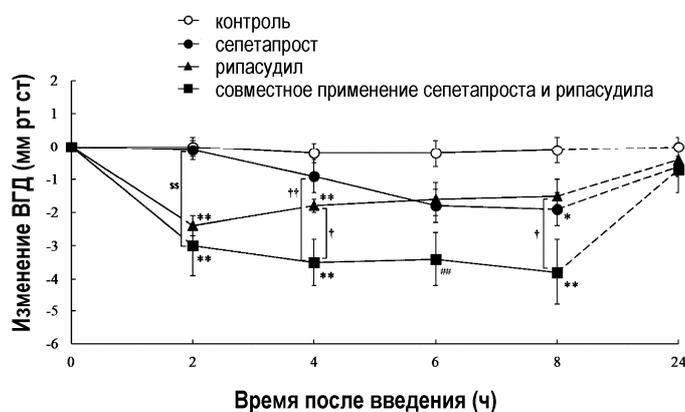
1. Комбинированное лекарственное средство для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии, содержащее сепетапрост и ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей суперспираль, где ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей суперспираль, представляет собой рипасудил или его соль.

2. Комбинированное лекарственное средство по п.1, где ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей суперспираль, представляет собой дигидрат моногидрохлорида рипасудила.

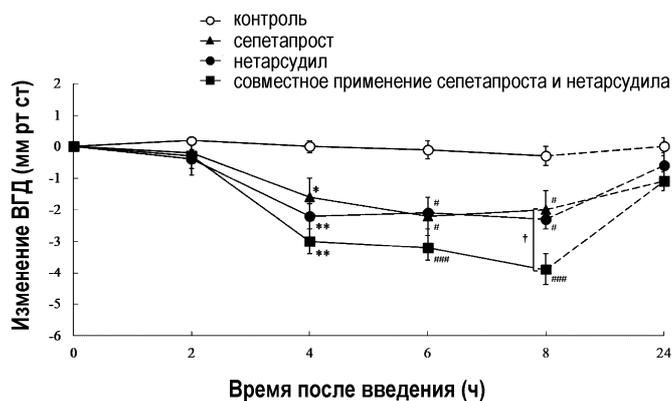
3. Применение комбинированного лекарственного средства для профилактики или лечения глаукомы или глазной гипертензии, где комбинированное лекарственное средство содержит сепетапрост и ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей суперспираль, где ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей суперспираль, представляет собой рипасудил или его соль.

4. Применение по п.3, где сепетапрост вводят отдельно или одновременно с ингибитором Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей суперспираль.

5. Применение по п.3 или 4, где ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей суперспираль, представляет собой дигидрат моногидрохлорида рипасудила.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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