

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391621** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.10.20

(22) Дата подачи заявки
2021.12.02

(51) Int. Cl. *A61P 27/02* (2006.01)
C12N 9/12 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) **63/120,510**

(32) **2020.12.02**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/061555**

(87) **WO 2022/120015 2022.06.09**

(71) Заявитель:
ТЕЛИОС ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ротбаум Уэйн, Вайзер Майкл (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Описаны терапевтические способы и фармацевтические композиции для лечения офтальмологического заболевания, включающего синдром сухого глаза и увеит, у человеческого субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретение включает терапевтические способы с использованием ингибитора ВТК.

202391621
A1

202391621

A1

СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящей заявке раскрыты способы и композиции для лечения офтальмологического заболевания, включающего синдром сухого глаза и увеит, с использованием ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК).

Предшествующий уровень техники

Болезнь сухого глаза (также называемая сухим кератоконъюнктивитом или синдромом сухого глаза) представляет собой многофакторное заболевание, характеризующееся либо снижением слезоотделения, либо повышенным испарением слезной пленки. Пациенты, страдающие болезнью сухого глаза, имеют такие симптомы, как раздражение глаз, покраснение, выделения из глаз и уменьшение объема слезы. Болезнь сухого глаза приводит к потере целостности слезной пленки, что вызывает воспаление глазной поверхности. Немедикаментозные методы лечения синдрома сухого глаза включают искусственные слезы, obturаторы слезных точек и капли аутологичной сыворотки. Одобренные FDA фармацевтические методы лечения болезни сухого глаза включают иммуномодуляторы и иммунодепрессанты, такие как циклоспорин и кортикостероиды. Пациенты с тяжелым синдромом сухого глаза часто плохо реагируют на обычное введение препарата два раза в день, и часто получают пользу от увеличения частоты приема препарата. Однако с повышением требований к применению уровень комплаентности пациентов, как правило, снижается.

Увеит - это воспаление среднего слоя глаза (сосудистой оболочки). У пациентов, страдающих увеитом, наблюдаются такие симптомы, как покраснение, боль, чувствительность к свету, затуманенное зрение и темные плавающие пятна в поле зрения. Увеит может привести к необратимой потере зрения. Возможными причинами увеита являются инфекция, травма, аутоиммунное или воспалительное заболевание. В некоторых случаях причина увеита неясна. Распространенные методы лечения увеита включают глазные капли, которые уменьшают воспаление. Увеит, который является результатом инфекции, можно лечить антибиотиками или противовирусными средствами.

Тирозинкиназа Брутона (ВТК) представляет собой нерецепторную протеинкиназу семейства Тес, экспрессируемую в В-клетках и миелоидных клетках. Функциональные мутации ВТК у людей приводят к первичному иммунодефицитному заболеванию, называемому ХЛА, которое характеризуется дефектом в развитии В-клеток с блокадой между про- и пре-В-клеточной стадией. Это приводит к почти полному отсутствию В-

лимфоцитов у людей, вызывая выраженное снижение сывороточных иммуноглобулинов всех классов.

Настоящее изобретение относится к способам лечения офтальмологического заболевания у человека с помощью ингибитора ВТК.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения офтальмологического заболевания у человеческого субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение человеческому субъекту количества соединения-ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК), эффективного для лечения офтальмологического заболевания у человеческого субъекта.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения иммунного ответа у человеческого субъекта, страдающего офтальмологическим заболеванием, включающему введение человеческому субъекту количества соединения-ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК), эффективного для снижения иммунного ответа у человеческого субъекта.

В одном варианте осуществления соединением-ингибитором ВТК является 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления введение соединения-ингибитора ВТК уменьшает воспаление в глазу человеческого субъекта.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой воспаление глаза.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание выбрано из болезни сухого глаза, увеита, послеоперационного воспаления глаза, трансплантации роговицы, глазной болезни «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергии, аллергического конъюнктивита, неаллергического конъюнктивита или инфекционного конъюнктивита.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой болезнь сухого глаза.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой увеит.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой инфекционный увеит.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой неинфекционный увеит.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой передний увеит.

В другом аспекте офтальмологическое заболевание представляет собой промежуточный увеит.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой задний увеит.

В одном варианте осуществления офтальмологическое заболевание представляет собой панuveит.

В одном варианте осуществления введение включает местное введение в глаз человеческого субъекта.

В одном варианте осуществления введение включает внутриглазную инъекцию в глаз человеческого субъекта.

В одном варианте осуществления введение включает интравитреальную инъекцию в глаз человеческого субъекта.

В одном варианте осуществления введение включает периокулярное введение человеческому субъекту.

В одном варианте осуществления введение включает пероральное введение человеческому субъекту.

В одном варианте осуществления введение включает внутривенную инъекцию (включая внутривенную инфузию) человеческому субъекту.

В одном варианте осуществления соединение вводят в виде наночастиц, содержащих соединение.

В одном варианте осуществления соединение находится в лекарственной форме, выбранной из раствора, суспензии, эмульсии, микроэмульсии, мази, геля, гидрогеля, устройства для доставки лекарственного средства, таблетки или капсулы.

В одном варианте осуществления устройство для доставки лекарственного средства представляет собой глазной вкладыш для замедленного высвобождения соединения-ингибитора ВТК.

В одном варианте осуществления лекарственная форма представляет собой форму с замедленным высвобождением, форму с пролонгированным высвобождением, форму с контролируемым высвобождением или их комбинацию.

В одном варианте осуществления лекарственная форма с замедленным высвобождением, пролонгированным высвобождением или контролируемым высвобождением содержит пэгилированный ингибитор ВТК.

В одном варианте осуществления соединение вводят в виде частиц, которые самоагрегируются в депо при введении.

В одном варианте осуществления частицы дополнительно содержат полимер.

В одном варианте осуществления полимер выбран из группы, состоящей из хитозана, желатина, альгината натрия, альбумина, поли-L-лактида (PLLA), поли(молочной кислоты) (PLA), поли(гликолевой кислоты) (PGA), поли(молочнокислой ко-гликолевой кислоты) (PLGA), поликапролактона, поли(лактида-ко-капролактона), поли(метилметакрилатов), полуксамера, поли(этиленгликоля) (PEG), PEG-PLLA, PEG-PLGA, поли(метилвинилового эфира/малеинового ангидрида), целлюлозы ацетата фталата и их комбинаций.

В одном варианте осуществления полимером является поли(молочная-ко-гликолевая кислота) (PLGA), PEG-PLGA или их комбинация.

В одном варианте осуществления Т-клетки в глазу человеческого субъекта сверхэкспрессируют антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов (LFA-1).

В одном варианте осуществления введение соединения снижает экспрессию LFA-1.

В одном варианте осуществления соединение ингибирует молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) в глазу человеческого субъекта.

В одном варианте осуществления ICAM-1 присутствует на антигенпрезентирующих клетках (АПК) в глазу человеческого субъекта.

В одном варианте осуществления ICAM-1 присутствует на эндотелиальных клетках сосудов в глазу человеческого субъекта.

В одном варианте осуществления ICAM-1 присутствует на эпителиальных клетках роговицы в глазу человеческого субъекта.

В одном варианте осуществления введение соединения снижает уровни воспалительных цитокинов.

В одном варианте осуществления воспалительные цитокины выбраны из IL-1 β , IL-6, INF- γ , TNF- α или их комбинаций.

В одном варианте осуществления введение соединения уменьшает количество антигенпрезентирующих клеток на поверхности глаза, созревание антигенпрезентирующих клеток, или и то, и другое.

В одном варианте осуществления АПК представляют собой моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-клетки или их комбинации.

В одном варианте осуществления человеческий субъект имеет маркер офтальмологического заболевания.

В одном варианте осуществления маркером являются повышенные воспалительные цитокины, повышенные хемокины, повышенные матриксные металлопротеиназы (MMP), повышенный toll-подобный рецептор 2 (TLR2), повышенный ядерный фактор-каппа В (NF- κ B), повышенный фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) или их комбинации.

В одном варианте осуществления воспалительные цитокины выбраны из IL-1 β , IL-6, INF- γ , TNF- α или их комбинации.

В одном варианте осуществления человеческий субъект страдает аутоиммунным заболеванием или воспалительным заболеванием в дополнение к офтальмологическому заболеванию.

В одном варианте осуществления аутоиммунным заболеванием или воспалительным заболеванием является ревматоидный артрит, синдром Шегрена, болезнь Фогта-Коянаги-Харады (VKH), ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета, системный саркоидоз, спондилоартропатия (такая как спондилоартропатия, ассоциированная с HLA-B27), синдром Блау или IgG4-ассоциированное заболевание (IgG4-RD).

В одном варианте осуществления введение осуществляют с частотой три раза в день, два раза в день, один раз в день, через день, три раза в неделю, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, два раза в месяц, один раз в месяц, один раз в два месяца или один раз в три месяца.

В одном варианте осуществления иммунный ответ представляет собой врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ или и то, и другое.

Подробное описание изобретения

Хотя предпочтительные варианты осуществления изобретения показаны и описаны здесь, такие варианты осуществления приведены только в качестве примера и не предназначены для иного ограничения объема изобретения. Различные альтернативы

описанным вариантам осуществления могут быть использованы на практике в соответствии с изобретением.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение.

Термин «количество, эффективное для», или «эффективное количество», или «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству активного фармацевтического ингредиента или комбинации активных фармацевтических ингредиентов, как описано в настоящей заявке, которое является достаточным для осуществления предполагаемого применения, включая лечение заболевания, но не ограничиваясь этим. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и патологического состояния, подлежащего лечению (например, массы тела, возраста и пола субъекта), тяжести патологического состояния, способа введения и других факторов, которые легко поддаются определению рядовым специалистом в данной области техники. Этот термин также применим к дозе, которая будет индуцировать определенный ответ в клетках-мишенях (например, снижение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток). Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от выбранных конкретных соединений, режима дозирования, которому необходимо следовать, введению соединения в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую его вводят, и физической системы доставки, в которой переносится соединение.

«Терапевтический эффект», как этот термин используется в настоящей заявке, охватывает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как описано выше. Профилактический эффект включает задержку или отмену появления заболевания или состояния, задержку или отмену появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или регресс прогрессирования заболевания или состояния, или любую их комбинацию.

Термины «Q.D», «qd» или «q.d.» означают «*quaque die*», один раз в день или один раз ежедневно. Термины «BID», «bid» или «b.i.d.» означают два раза в день, два раза ежедневно. Термины «TID», «tid» или «t.i.d.» означают «три раза в день» или «три раза ежедневно». Термины «QID», «qid» или «q.i.d.» означают четыре раза в день, четыре раза ежедневно.

Термин «индекс полидисперсности (PDI)» определяется как квадрат отношения стандартного отклонения (σ) распределения частиц по диаметру, деленного на средний диаметр частиц ($2a$), как проиллюстрировано формулой: $PDI = (\sigma/2a)^2$. PDI используется

для оценки степени неравномерности распределения наночастиц по размерам, и большие значения PDI соответствуют большему распределению частиц по размерам в образце. PDI также может указывать на агрегацию частиц наряду с последовательностью и эффективностью модификации поверхности частиц. Выборка считается монодисперсной, если значение PDI меньше 0,1.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, полученным из множества органических и неорганических противоионов, известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли добавления оснований могут быть получены с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая натуральные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы. Конкретные примеры включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В выбранных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль добавления основания выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

«Фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» предназначен для охвата любых растворителей, дисперсионных сред, покрытий, антибактериальных и противогрибковых средств, изотонических средств и средств, замедляющих абсорбцию. Применение таких сред и агентов для получения активных фармацевтических ингредиентов хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным фармацевтическим ингредиентом, предполагается их

применение в терапевтических композициях по изобретению. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в описанные композиции.

«Сольват» относится к соединению, находящемуся в физической ассоциации с одной или несколькими молекулами фармацевтически приемлемого растворителя.

Соединения по изобретению также включают кристаллические и аморфные виды соединений, перечисленных в таблице 1, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, нерастворимые полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси.

Когда диапазоны используются в настоящей заявке для описания, например, физических или химических свойств, таких как молекулярная масса или химические формулы, предполагается, что в них будут включены все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Использование термина «приблизительно» при ссылке на число или числовой диапазон означает, что упомянутое число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться, например, от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин «включающий» (и родственные термины, такие как «включать» или «включает», или «имеющий», или «содержащий») включает те варианты осуществления, такие как, например, вариант осуществления любого состава вещества, способа или процесса, которые «состоят из» или «состоят по существу из» описанного предмета.

Способы лечения офтальмологических заболеваний и воспаления ингибиторами ВТК

Настоящее изобретение относится к способу лечения офтальмологического заболевания, включающему стадию введения человеку, нуждающемуся в этом, соединения-ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК). Офтальмологическое заболевание включает воспаление глаз, болезнь сухого глаза (включая болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (включая инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Соединение-ингибитор ВТК вводят в количестве, эффективном для лечения офтальмологического заболевания у человека.

Настоящее изобретение также относится к способу уменьшения воспаления в глазу нуждающегося в нем человека, включающему стадию введения человеку соединения-ингибитора ВТК. Соединение-ингибитор ВТК вводят в количестве, эффективном для уменьшения воспаления в глазу человека.

Настоящее изобретение далее относится к способу снижения иммунного ответа у нуждающегося в нем человека, страдающего офтальмологическим заболеванием, включающему стадию введения человеку соединения-ингибитора ВТК. Иммунный ответ включает врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ или и то, и другое. Офтальмологическое заболевание включает воспаление глаз, болезнь сухого глаза (включая болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (включая инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Соединение-ингибитор ВТК вводят в количестве, эффективном для снижения иммунного ответа у человека, страдающего офтальмологическим заболеванием.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения офтальмологического состояния, включающему стадию введения нуждающемуся в этом человеку фармацевтической композиции, содержащей соединение-ингибитор ВТК. Офтальмологическое заболевание включает воспаление глаз, болезнь сухого глаза (включая болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (включая инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Фармацевтическую композицию вводят в количестве, эффективном для лечения офтальмологического заболевания у человека.

Настоящее изобретение также относится к способу уменьшения воспаления в глазу нуждающегося в нем человека, включающему стадию введения человеку фармацевтической композиции, содержащей соединение-ингибитор ВТК.

Фармацевтическую композицию вводят в количестве, эффективном для уменьшения воспаления в глазу человека.

Настоящее изобретение далее относится к способу снижения иммунного ответа у нуждающегося в нем человека, страдающего офтальмологическим заболеванием, включающему стадию введения человеку фармацевтической композиции, содержащей соединение-ингибитор ВТК. Иммунный ответ включает врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ или и то, и другое. Офтальмологическое заболевание включает воспаление глаз, болезнь сухого глаза (включая болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (включая инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Фармацевтическую композицию вводят в количестве, эффективном для снижения иммунного ответа у человека, страдающего офтальмологическим заболеванием.

Настоящее изобретение относится к способу снижения экспрессии антигена, ассоциированного с функцией лимфоцитов (LFA-1), в глазу человека, включающему стадию введения человеку соединения-ингибитора ВТК (включая фармацевтическую композицию, содержащую соединение-ингибитор ВТК). В одном варианте осуществления у человека имеется офтальмологическое заболевание, описанное в настоящей заявке. Соединение-ингибитор ВТК вводят в количестве, эффективном для снижения экспрессии LFA-1 в глазу человека. В одном варианте осуществления Т-клетки в глазу человека, страдающего офтальмологическим заболеванием, сверхэкспрессируют LFA-1, и введение соединения-ингибитора ВТК снижает экспрессию LFA-1 в глазу человека.

Настоящее изобретение относится к способу ингибирования молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) в глазу человека, включающему стадию введения человеку соединения-ингибитора ВТК (включая фармацевтическую композицию, содержащую соединение-ингибитор ВТК). В одном варианте осуществления у человека имеется офтальмологическое заболевание, описанное в настоящей заявке. Соединение-ингибитор ВТК вводят в количестве, эффективном для ингибирования ICAM-1 в глазу человека. В одном варианте осуществления ICAM-1 присутствует на антигенпрезентирующих клетках (АПК) в глазу человека, и введение соединения-ингибитора ВТК ингибирует ICAM-1 на АПК в глазу человека. В одном варианте осуществления ICAM-1 присутствует на эндотелиальных клетках сосудов в глазу

человека, и введение соединения-ингибитора ВТК ингибирует ICAM-1 на эндотелиальных клетках сосудов в глазу человека. В одном варианте осуществления ICAM-1 присутствует на эндотелиальных клетках роговицы в глазу человека, и введение соединения-ингибитора ВТК ингибирует ICAM-1 на эндотелиальных клетках роговицы в глазу человека.

Настоящее изобретение относится к способу снижения уровней воспалительных цитокинов у человека (в том числе в глазу человека), включающему стадию введения человеку соединения-ингибитора ВТК (включая фармацевтическую композицию, содержащую соединение-ингибитор ВТК). В одном варианте осуществления у человека имеется офтальмологическое заболевание, описанное в настоящей заявке. Соединение-ингибитор ВТК вводят в количестве, эффективном для снижения уровней воспалительных цитокинов у человека (в том числе в глазу человека). В одном варианте осуществления воспалительные цитокины выбраны из IL-1 β , IL-6, INF- γ , TNF- α или их комбинации.

Настоящее изобретение относится к способу уменьшения АПК на поверхности глаза, созревания АПК или того и другого в глазу человека, включающему стадию введения человеку соединения-ингибитора ВТК (включая фармацевтическую композицию, содержащую соединение-ингибитор ВТК). В одном варианте осуществления у человека имеется офтальмологическое заболевание, описанное в настоящей заявке. Соединение-ингибитор ВТК вводят в количестве, эффективном для уменьшения АПК на поверхности глаза, созревания АПК или того и другого в глазу человека. В одном варианте осуществления АПК представляют собой моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-клетки или их комбинации.

В одном варианте осуществления у человека имеется маркер офтальмологического заболевания. В одном варианте осуществления маркером являются повышенные воспалительные цитокины, повышенные хемокины, повышенные матриксные металлопротеиназы (ММР), повышенный toll-подобный рецептор 2 (TLR2), повышенный ядерный фактор-каппа В (NF- κ B), повышенный фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) или их комбинации. В одном варианте осуществления воспалительные цитокины выбраны из IL-1 β , IL-6, INF- γ , TNF- α или их комбинации.

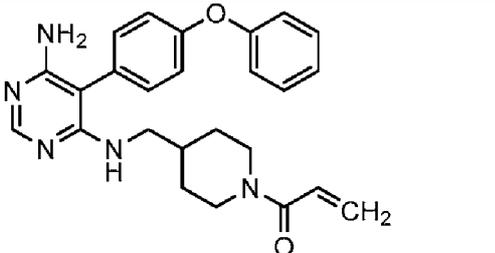
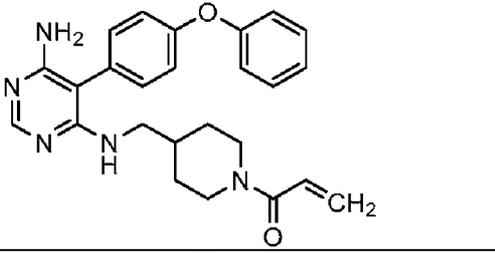
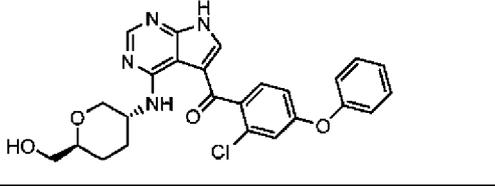
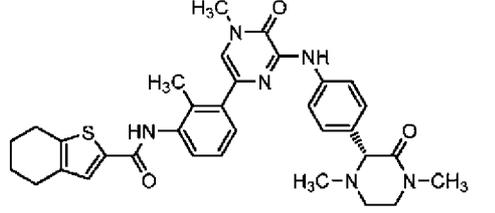
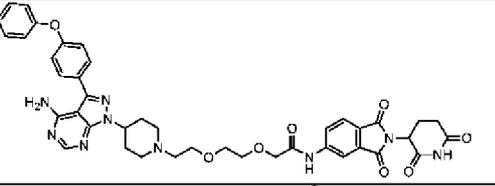
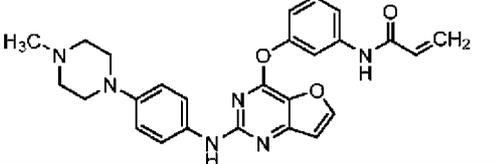
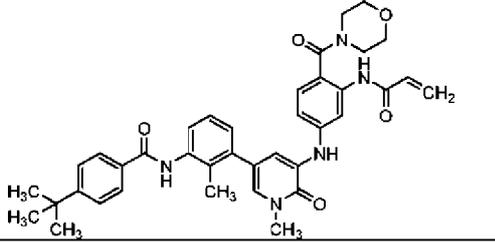
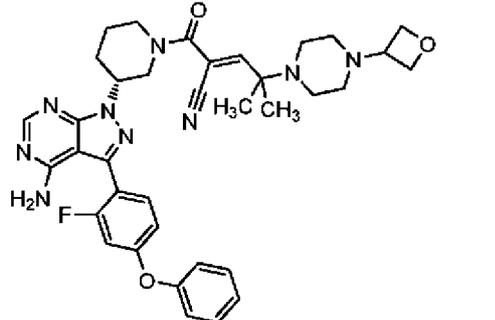
В одном варианте осуществления у человека имеется аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание в дополнение к офтальмологическому заболеванию. В одном варианте осуществления аутоиммунным заболеванием или воспалительным заболеванием является ревматоидный артрит, синдром Шегрена, болезнь Фогта-Коянаги-Харады (VKH), ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета, системный

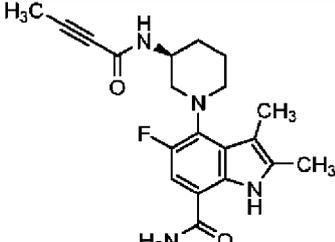
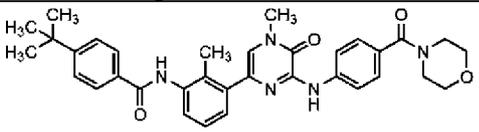
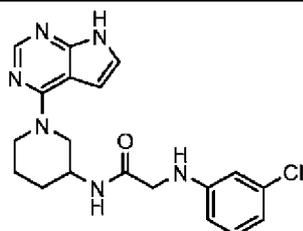
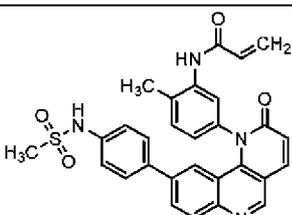
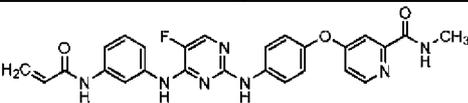
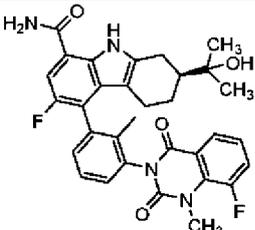
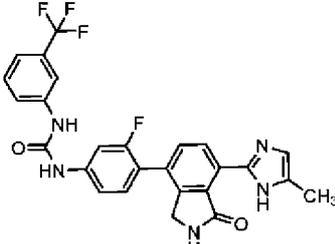
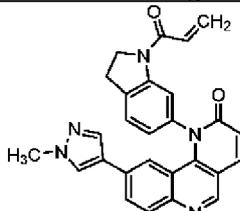
саркоидоз, спондилоартропатия (такая как спондилоартропатия, ассоциированная с HLA-B27), синдром Блау или IgG-4-ассоциированное заболевание (IgG4-RD).

В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК выбрано из соединений, перечисленных в таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли:

Таблица 1. Ингибиторы ВТК

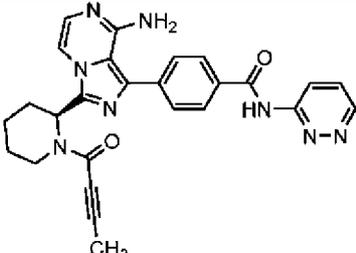
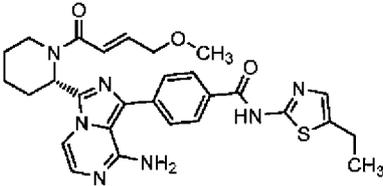
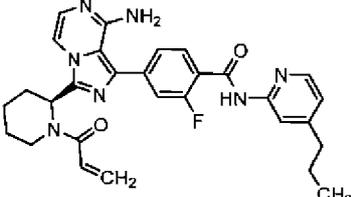
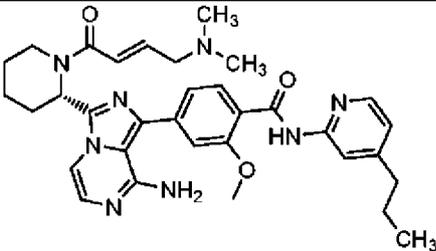
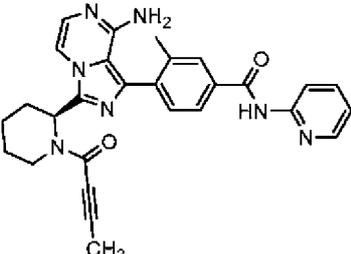
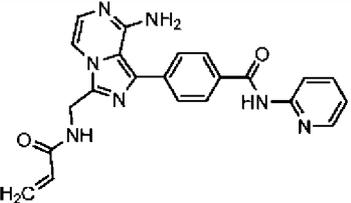
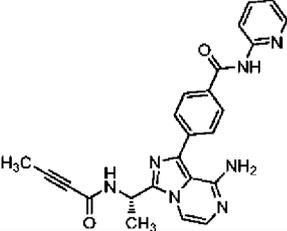
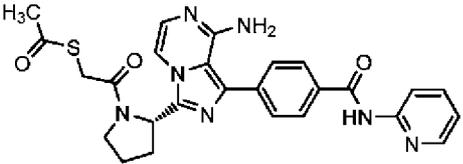
№	Наименование ИЮПАК	Структура
1	Акалабрутиниб ((S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
2	Ибрутиниб (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксиметил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он)	
3	(7S)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	
4	2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	
5	(7R)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	
6	6-амино-9[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-7-(4-феноксифенил)пурин-8-он	
7	N-[3[[5-фторо-2-[4-(2-метоксиэтокси)анилино]пиримидин-4-ил]амино]фенил]проп-2-енамид	
8	Фенебрутиниб (10-[3-(гидроксиметил)-4-[1-метил-5-[[5-[(2S)-2-метил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-2-ил]амино]-6-оксопиримидин-3-ил]пиримидин-2-ил]-4,4-диметил-1,10-диазатрицикло[6.4.0.0 ^{2,6}]додека-2(6),7-диен-9-он)	

9	1-[4-[[[6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	
10	1-[4-[[[6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил]амино]метил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	
11	(2-хлоро-4-феноксифенил)-[4-[[[(3R,6S)-6-(гидроксиметил)оксан-3-ил]амино]-7-Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил]метанон	
12	N-[3-[6-[4-[(2R)-1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил]анилино]-4-метил-5-оксопиперазин-2-ил]-2-метилфенил]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиафен-2-карбоксамид	
13	2-[2-[2-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]этокси]этокси]-N-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]ацетамид	
14	N-[3-[2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилино]фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил]оксифенил]проп-2-енамид	
15	4-трет-бутил-N-[2-метил-3-[1-метил-5-[4-(морфолин-4-карбонил)-3-(проп-2-еноиламино)анилино]-6-оксопиридин-3-ил]фенил]бензамид	
16	(R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фторо-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-еннитрил	

17	Бранебрутиниб ((S)-4-(3-(бут-2-инамидо)пиперидин-1-ил)-5-фторо-2,3-диметил-1H-индол-7-карбоксамид)	
18	4-(трет-бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-((4-морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропирозин-2-ил)фенилбензамид	
19	N-(1-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-2-((3-хлорфенил)амино)ацетамид	
20	6-циклопропил-8-фторо-2-[2-(гидроксиметил)-3-[1-метил-5-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-6-оксопиридин-3-ил]фенил]изохинолин-1-он	
21	N-[5-[9-[4-(метансульфонамидо)фенил]-2-оксобензо[h][1,6]нафтиридин-1-ил]-2-метилфенил]проп-2-енамид	
22	4-(4-((4-((3-акриламидофенил)амино)-5-фторопиримидин-2-ил)амино)фенокси)-N-метилпиколинамид	
23	(7S)-3-фторо-4-[3-(8-фторо-1-метил-2,4-диоксохинозаолин-3-ил)-2-метилфенил]-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-карбазол-1-карбоксамид	
24	1-[3-[фторо-4-[7-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-4-ил]фенил]-3-[3-(трифторометил)фенил]мочевина	
25	9-(1-метилпиразол-4-ил)-1-(1-проп-2-еноил-2,3-дигидроиндол-6-ил)бензо[h][1,6]нафтиридин-2-он	

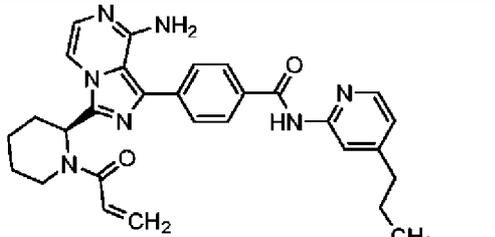
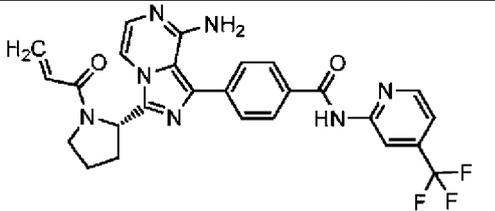
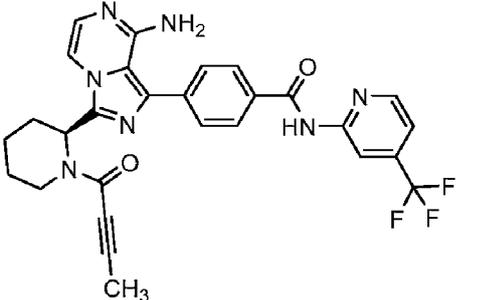
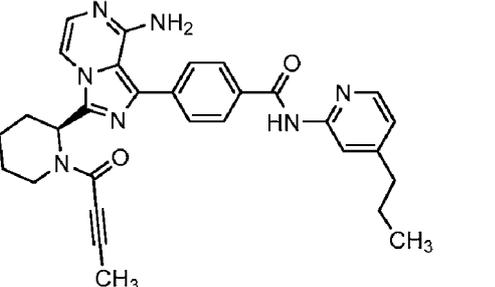
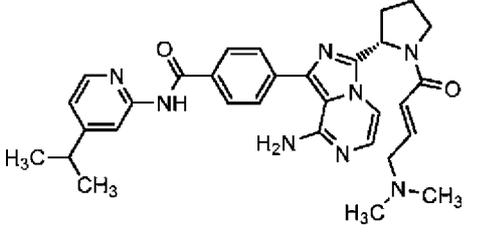
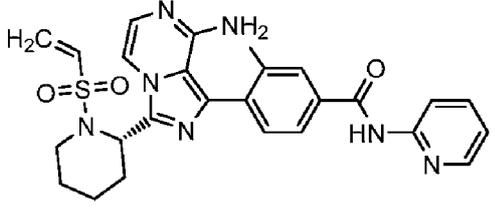
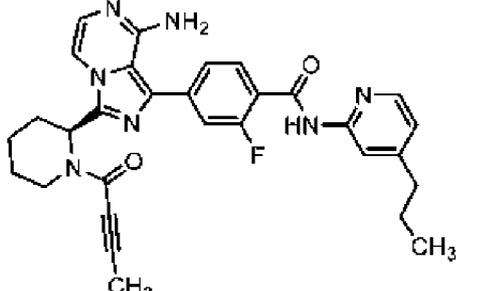
26	7-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-[2-метил-3-(4-оксохиназолин-3-ил)фенил]-9H-карбазол-1-карбоксамид	
27	10-[2-(гидроксиметил)-3-[1-метил-6-оксо-5-(пиримидин-4-иламино)пиридин-3-ил]фенил]-4,4-диметил-7-тиа-10-азатрицикло[6.4.0.0.2,6]додека-1(8),2(6)-диен-9-он	
28	(S)-5-амино-1-(1-цианопиперидин-3-ил)-3-(4-(2,4-дифторофенокси)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид	
29	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
30	(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N(пиридин-2-ил)бензамид	
31	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	
32	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
33	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	
34	(S)-4-(8-Амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)бензамид	

35	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-фторо-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
36	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
37	(S,E)-4-(8-Амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид	
38	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторопиридин-2-ил)бензамид	
39	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид	
40	(S)-4-(8-амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	
41	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-2-ил)бензамид	
42	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиримидин-2-ил)бензамид	
43	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)бензамид	

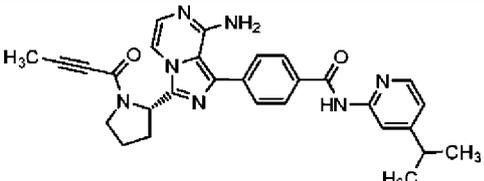
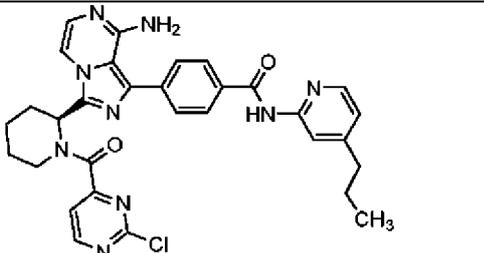
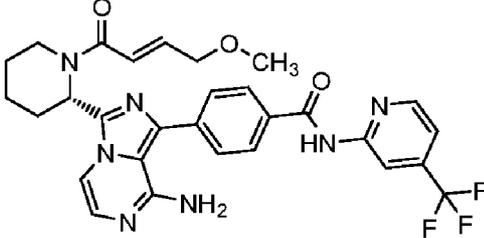
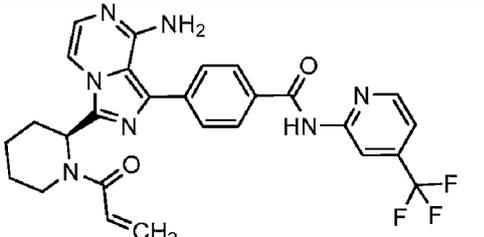
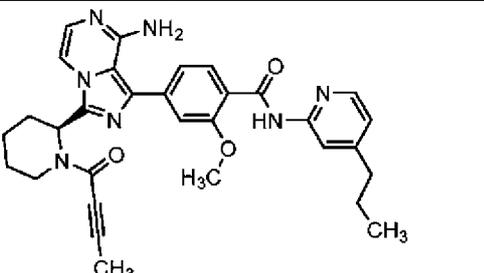
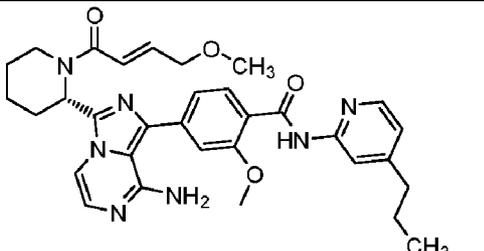
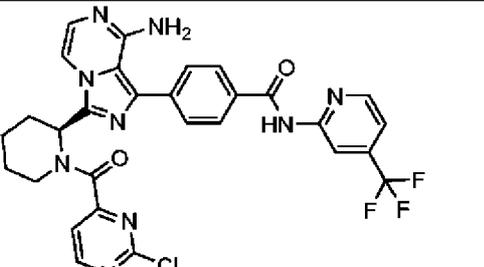
44	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридазин-3-ил)бензамид	
45	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	
46	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-фторо-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
47	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
48	4-(8-амино-3-((S)-1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
49	4-(3-(акриламидометил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
50	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-инамидоэтил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
51	(S)-S-(2-(2-(8-амино-1-(4-(пиридин-2-илкарбамоил)фенил)имидазо[1,5-а]пиазин-3-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)этантоат	

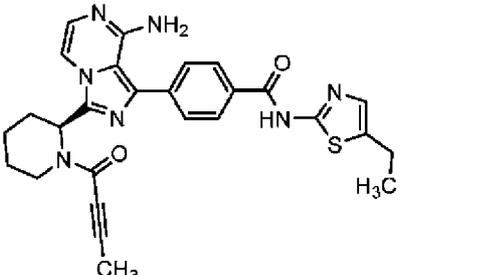
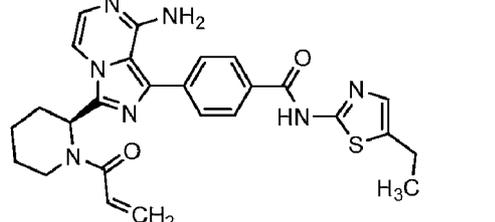
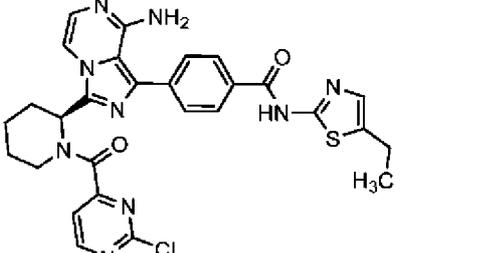
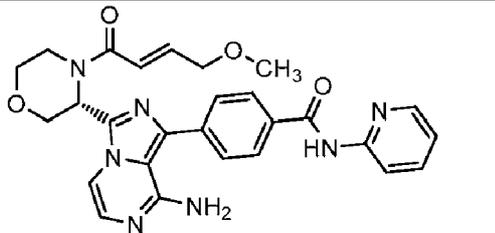
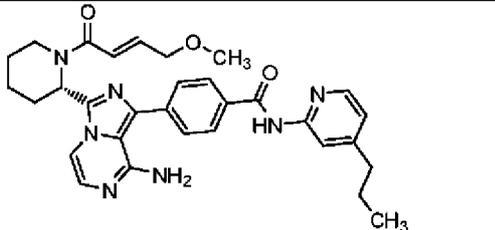
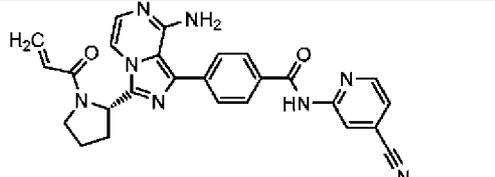
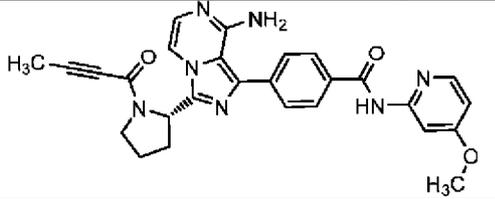
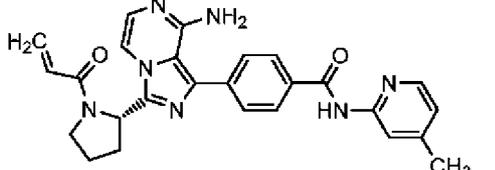
52	(S)-4-(8-амино-3-(1-(4-гидрокси-4-метилпент-2-иноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
53	(S)-4-(8-амино-3-(1-(6-хлоропиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
54	(S)-4-(8-амино-3-(1-пент-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
55	(S)-4-(8-амино-3-(1-(3-циклопропилпропиолоил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
56	(S)-4-(8-амино-3-(1-(гекс-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
57	4-(3-(1-акрилоилазепан-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
58	(R)-4-(8-амино-3-(4-бут-2-иноилморфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
59	(S)-4-(8-амино-3-(1-(N-метилбут-2-инамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	
60	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторопиридин-2-ил)бензамид	

61	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)бензамид	
62	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фторопиридин-2-ил)бензамид	
63	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
64	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
65	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
66	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
67	(S)-4-(8-амино-3-(1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	

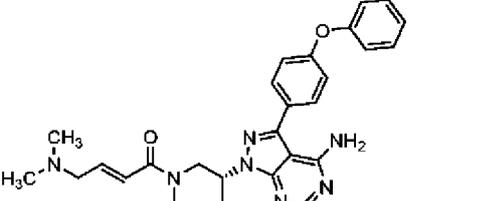
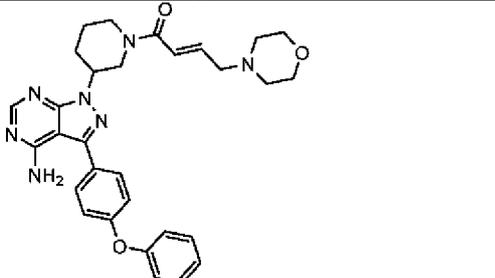
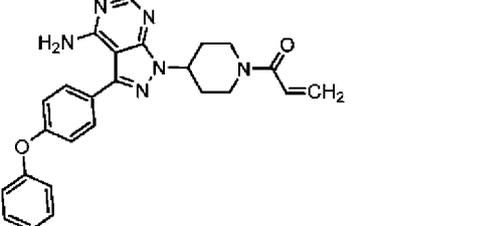
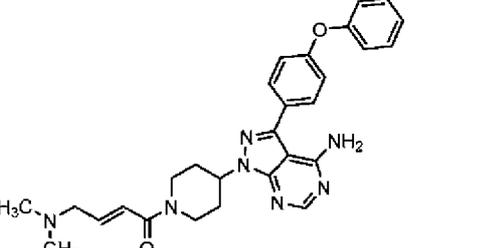
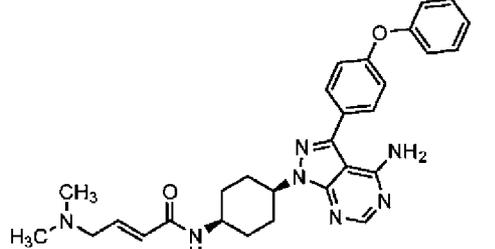
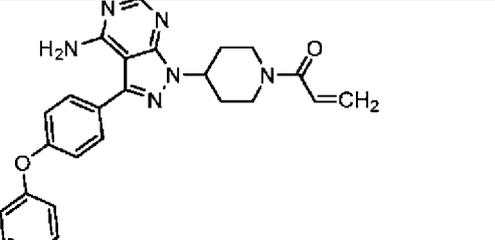
68	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
69	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	
70	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	
71	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
72	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид	
73	4-(8-амино-3-((S)-1-(винилсульфонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-3-метил-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
74	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-2-фторо-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	

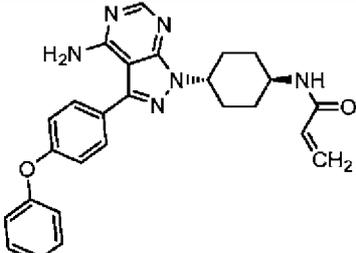
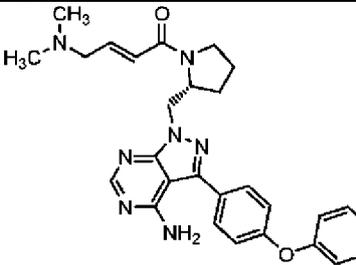
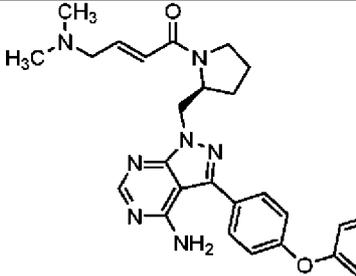
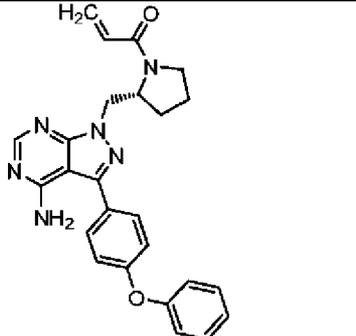
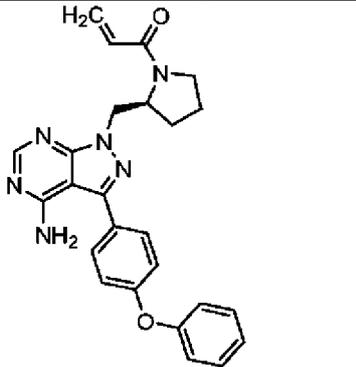
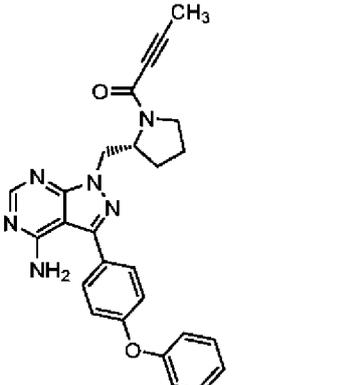
75	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метокси-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	
76	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)-N-метилбут-2-енамидо)этил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
77	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
78	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
79	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлоропиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
80	(S)-4-(3-(1-акриламидоэтил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
81	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)бензамид	

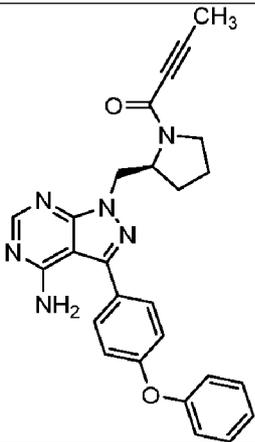
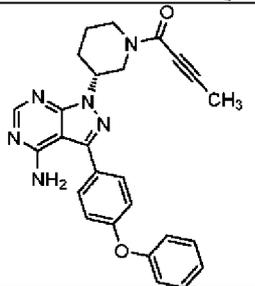
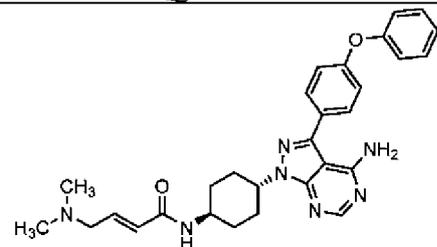
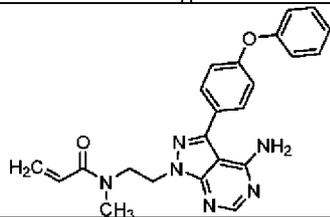
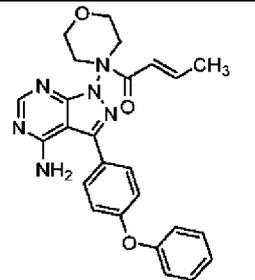
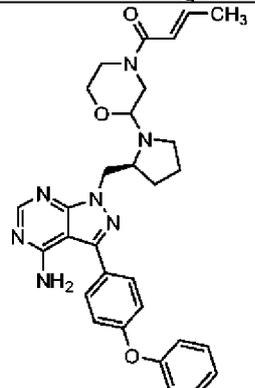
82	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-изопропилпиридин-2-ил)бензамид	
83	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлоропиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
84	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	
85	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	
86	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
87	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-2-метокси-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
88	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлоропиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	

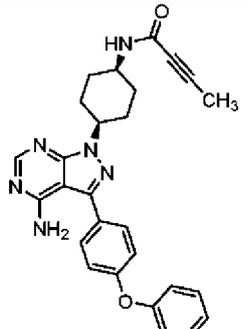
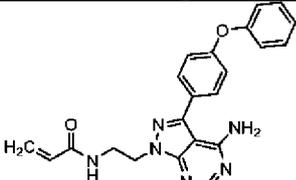
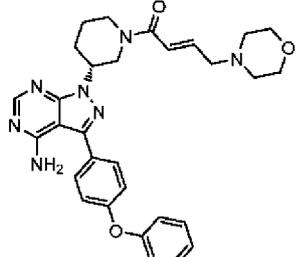
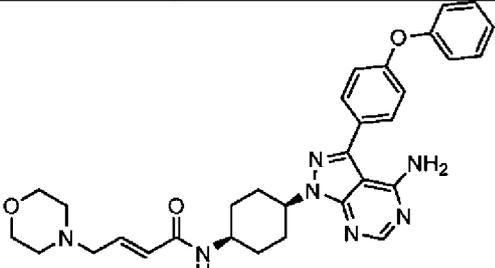
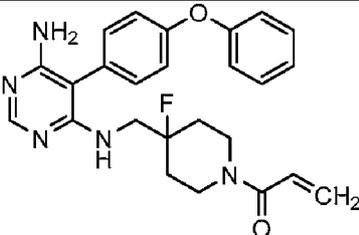
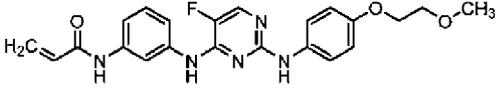
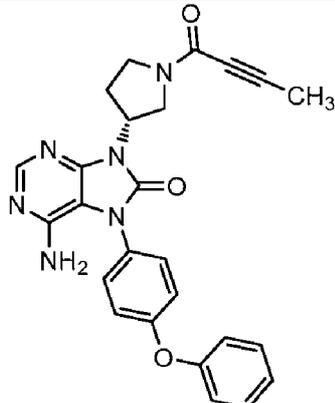
89	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	
90	(S)-4-(3-(1-акрилоилпиперидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	
91	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлоропиримидин-4-карбонил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бензамид	
92	(R,E)-4-(8-амино-3-(4-(4-метоксибут-2-еноил)морфолин-3-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
93	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
94	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид	
95	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)бензамид	
96	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	

97	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-пропилпиридин-2-ил)бензамид	
98	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид	
99	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
100	(S,E)-4-(8-амино-3-(1-(4-метоксибут-2-еноил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-(трифторометил)пиридин-2-ил)бензамид	
101	(S)-4-(8-амино-3-(1-(2-хлоропиримидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)бензамид	
102	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-цианопиридин-2-ил)бензамид	
103	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-этилпиридин-2-ил)бензамид	
104	(S)-4-(8-амино-3-(1-бут-2-иноилпирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил)-N-(4-фенилпиридин-2-ил)бензамид	

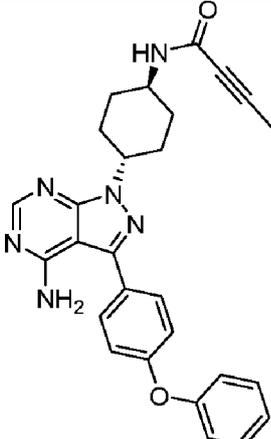
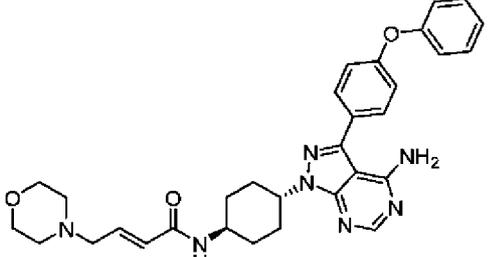
105	(S)-4-(3-(1-акрилоилпирролидин-2-ил)-8-аминоимдазо[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-(4-фенилпиридин-2-ил)бензамид	
106	(R,E)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	
107	(E)-1-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он	
108	1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	
109	(E)-1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	
110	(E)-N-((1s,4s)-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид	
111	1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	

112	N-((1 <i>r</i> ,1 <i>d</i>)-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид	
113	(E)-1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	
114	(E)-1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	
115	1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	
116	1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	
117	1-((R)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он	

118	1-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-он	
119	1-((R)-3-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-он	
120	(E)-N-((1r,4r)-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид	
121	N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-N-метилакриламид	
122	(E)-1-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-морфолино)бут-2-ен-1-он	
123	(E)-1-(2-((S)-2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)морфолино)бут-2-ен-1-он	

124	N-((1s,4s)-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)бут-2-инамид	
125	N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)акриламид	
126	E-1-((R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-морфолинобут-2-ен-1-он	
127	(E)-N-(((1s,4s)-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-морфолинобут-2-енамид	
128	1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)-пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	
129	N-[3-[[5-фторо-2-[4-(2-метоксиэтокси)анилино]пиримидин-4-ил]амино]фенил]проп-2-енамид	
130	6-амино-9-[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-7-(4-феноксифенил)пурин-8-он	

131	(7S)-2-(4-феноксифенил)-7-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	
132	Орелабрутиниб (2-(4-феноксифенил)-6-(1-проп-2-еноилпиперидин-4-ил)пиримидин-3-карбоксамид)	
133	Ремибрутиниб (N-[3-[6-амино-5-[2-[метил(проп-2-еноил)амино]этокси]пиримидин-4-ил]-5-фторо-2-метилфенил]-4-циклопропил-2-фторобензамид)	
134	Лохо-305 (1H-пиразол-4-карбоксамид, 5-амино-3-[4-[(5-фторо-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифторо-1-метилэтил])	
135	TG-1701 (4-амино-1-[(3R)-1-бут-2-иноилпирролидин-3-ил]-3-[4-(2,6-дифторофенокси)фенил]-6H-пирроло[2,3-d]пиразин-7-он)	
136	N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид	

137	N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)бут-2-инамид	
138	(E)-N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-4-морфолинобут-2-енамид	

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль является обратимым ингибитором ВТК. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль является необратимым ковалентным ингибитором ВТК.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения-ингибитора ВТК для лечения офтальмологического заболевания у нуждающегося в нем человека, при этом офтальмологическое заболевание включает воспаление глаза, болезнь сухого глаза (включая болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (включая инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергия, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Соединение-ингибитор ВТК обеспечивают в количестве, эффективном для лечения офтальмологических заболеваний у человека. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК представляет собой соединение, указанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение далее относится к применению соединения-ингибитора ВТК для уменьшения воспаления в глазу человека, нуждающегося в этом. Соединение-ингибитор ВТК содержится в количестве, эффективном для уменьшения воспаления в глазу человека. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК

представляет собой соединение, указанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения-ингибитора ВТК для снижения иммунного ответа у нуждающегося в нем человека, страдающего офтальмологическим заболеванием. Иммунный ответ включает врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ, или и то, и другое. Офтальмологическое заболевание включает воспаление глаза, болезнь сухого глаза (в том числе болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (включая инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Соединение-ингибитор ВТК обеспечивают в количестве, эффективном для снижения иммунного ответа у человека, страдающего офтальмологическим заболеванием. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК представляет собой соединение, указанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, как описано в настоящей заявке, содержащей соединение-ингибитор ВТК, для лечения офтальмологического заболевания у человека, нуждающегося в этом, причем офтальмологическое заболевание включает воспаление глаза, болезнь сухого глаза (в том числе болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью, а также смешанное заболевание сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (в том числе инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Фармацевтическая композиция представлена в количестве, эффективном для лечения офтальмологического заболевания у человека. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК представляет собой соединение, указанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, как описано в настоящей заявке, содержащей соединение-ингибитор ВТК, для уменьшения воспаления в глазу человека, нуждающегося в этом. Фармацевтическая

композиция представлена в количестве, эффективном для уменьшения воспаления в глазу человека. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК представляет собой соединение, указанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, как описано в настоящей заявке, содержащей соединение-ингибитор ВТК, для снижения иммунного ответа у нуждающегося в этом человека, страдающего офтальмологическим заболеванием. Иммунный ответ включает врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ, или и то, и другое. Офтальмологическое заболевание включает воспаление глаза, болезнь сухого глаза (в том числе болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (в том числе инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Фармацевтическая композиция представлена в количестве, эффективном для снижения иммунного ответа у человека, страдающего офтальмологическим заболеванием. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК представляет собой соединение, указанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Композиции из наночастиц

Настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую наночастицы, включающие соединение-ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК представлено в форме наночастиц, содержащих соединение-ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК вводят в виде наночастиц, содержащих соединение-ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК вводят в виде фармацевтической композиции, как описано в настоящей заявке. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК вводят в виде фармацевтической композиции, включающие наночастицы, содержащие соединение-ингибитор ВТК. Настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую наночастицы, включающие ингибитор ВТК, одно или несколько поверхностно-активных веществ и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК представляет собой соединение, указанное в таблице 1, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединением-ингибитором ВТК является 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-

ил)амино)метил)-4-фторопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления наночастицы дополнительно содержат полимер. Полимер выбран из группы, состоящей из хитозана, желатина, альгината натрия, альбумина, поли-L-лактида (PLLA), поли(молочной кислоты) (PLA), поли(гликолевой кислоты) (PGA), поли(молочной-ко-гликолевой кислоты) (PLGA), поликапролактона, поли(лактид-ко-капролактона), поли(метилметакрилатов), полоксамера, поли(этиленгликоля) (PEG), PEG-PLLA, PEG-PLGA, поли(метилвинилового эфира/малеинового ангидрида), целлюлозы ацетата фталата и их комбинаций.

В одном варианте осуществления ингибитор ВТК инкапсулирован в наночастицы.

В одном варианте осуществления полимером является поли(молочная-ко-гликолевая кислота) (PLGA).

В одном варианте осуществления PLGA имеет среднюю молекулярную массу примерно 10 кДа, примерно 20 кДа, примерно 30 кДа, примерно 40 кДа, примерно 50 кДа, примерно 60 кДа, примерно 70 кДа, примерно 80 кДа, примерно 90 кДа, примерно 100 кДа, примерно 110 кДа, примерно 120 кДа, примерно 130 кДа, 140 кДа или 150 кДа.

В одном варианте осуществления PLGA имеет соотношение молочной кислоты и гликолевой кислоты, равное 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 35:65, 40:60, 45:55, 50:50, 55:45, 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15, 80:19 или 95:5.

В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата, поливинилового спирта, метилцеллюлозы, желатина, альбумина, полоксамера, этилцеллюлозы, сшитого полимера полиакриловой кислоты, токоферилполиэтиленгликоля сукцината (TPGS), натрия холата, липидов, стеариновой кислоты и их комбинаций.

В одном варианте осуществления поверхностно-активным веществом является токоферилполиэтиленгликоль сукцинат (TPGS).

В одном варианте осуществления наночастицы дополнительно содержат стабилизатор, выбранный из группы, состоящей из PVP (повидона), PVA (поливинилового спирта), PEG (полиэтиленгликоля), HPMS (гипромеллозы), HPS (гидроксипропилцеллюлозы), HES (гидроксиэтилцеллюлозы), NaCMS (карбоксиметилцеллюлозы натрия), SD (докузата натрия), SLS (лаурилсульфата натрия), PEI (полиэтиленимина), TPGS (D-а-токоферил-полиэтиленгликоль сукцината), PEO (полиэтиленоксида) и PPO (полипропиленоксида).

В одном варианте осуществления наночастицы дополнительно содержат гидрогель.

В одном варианте осуществления гидрогель выбран из группы, состоящей из поли(пропиленоксида), поли(этиленоксида), полуксамеров (плюроники), хитозана, желатина, производных целлюлозы, гликолевого хитина, поли(N-изопропилакриламида) (PNIPAAm), PEG-PLGA-PEG, поли(D, L-лактид)-поли(этиленгликоль)-поли(D,L-лактида) (PDLLA-PEG-PDLLA) и их комбинаций.

Размер и морфология частиц

В некоторых вариантах осуществления наночастицы могут иметь сферическую форму. В некоторых вариантах осуществления наночастицы могут иметь цилиндрическую форму.

В некоторых вариантах осуществления наночастицы могут иметь самые разнообразные несферические формы. Наночастицы несферической формы могут быть использованы для изменения поглощения фагоцитарными клетками и, таким образом, клиренса ретикулоэндотелиальной системой. В некоторых вариантах осуществления несферические наночастицы могут иметь форму прямоугольных дисков, прямоугольных дисков с высоким соотношением сторон, стержней, стержней с высоким соотношением сторон, червячков, сплюснутых эллипсов, вытянутых эллипсов, эллиптических дисков, НЛО, круглых дисков, бочонков, пуль, пиллюль, роликов, двояковыпуклых линз, лент, равиолей, плоских пиллюль, двойных конусов, ромбовидных дисков, выщербленных дисков, удлиненных шестиугольных дисков, тако, сморщенных вытянутых эллипсоидов, сморщенных сплюснутых эллипсоидов или пористых эллиптических дисков. Дополнительные формы, выходящие за рамки указанных, также подпадают под определение «несферических» форм.

В некоторых вариантах осуществления частица имеет средний размер менее 1000 нм. В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц составляет примерно от 1 нм до 1000 нм. В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц составляет примерно от 1 нм до 500 нм. В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц составляет примерно от 1 нм до 250 нм. В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц составляет примерно от 1 нм до 150 нм. В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц составляет примерно от 1 нм до 100 нм. В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц составляет примерно от 1 нм до 50 нм. В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц составляет примерно от 1 нм до 25 нм. В некоторых вариантах осуществления средний размер частиц составляет примерно от 1 нм до 10 нм. В некоторых вариантах осуществления частица имеет средний размер, выбранный из группы, состоящей из примерно 1 нм, примерно 5 нм, примерно 10 нм, примерно 15 нм, примерно 20 нм,

примерно 25 нм, примерно 30 нм, примерно 35 нм, примерно 40 нм, примерно 45 нм, примерно 50 нм, примерно 55 нм, примерно 60 нм, примерно 65 нм, примерно 70 нм, примерно 75 нм, примерно 80 нм, примерно 85 нм, примерно 90 нм, примерно 95 нм, примерно 100 нм, примерно 105 нм, примерно 110 нм, примерно 115 нм, примерно 120 нм, примерно 125 нм, примерно 130 нм, примерно 135 нм, примерно 140 нм, примерно 145 нм, примерно 150 нм, примерно 155 нм, примерно 160 нм, примерно 165 нм, примерно 170 нм, примерно 175 нм, примерно 180 нм, примерно 185 нм, примерно 190 нм, примерно 195 нм, примерно 200 нм, примерно 205 нм, примерно 210 нм, примерно 215 нм, примерно 220 нм, примерно 225 нм, примерно 230 нм, примерно 235 нм, примерно 240 нм, примерно 245 нм, примерно 250 нм, примерно 255 нм, примерно 260 нм, примерно 265 нм, примерно 270 нм, примерно 275 нм, примерно 280 нм, примерно 285 нм, примерно 290 нм, примерно 295 нм, примерно 300 нм, примерно 310 нм, примерно 320 нм, примерно 330 нм, примерно 340 нм, примерно 350 нм, примерно 360 нм, примерно 370 нм, примерно 380 нм, примерно 390 нм, примерно 400 нм, примерно 410 нм, примерно 420 нм, примерно 430 нм, примерно 440 нм, примерно 450 нм, примерно 460 нм, примерно 470 нм, примерно 480 нм, примерно 490 нм, примерно 500 нм, примерно 525 нм, примерно 550 нм, примерно 575 нм, примерно 600 нм, примерно 625 нм, примерно 650 нм, примерно 675 нм, примерно 700 нм, примерно 725 нм, примерно 750 нм, примерно 775 нм, примерно 800 нм, примерно 825 нм, примерно 850 нм, примерно 875 нм, примерно 900 нм, примерно 925 нм, примерно 950 нм, примерно 975 нм и примерно 1000 нм. В некоторых вариантах осуществления наночастица имеет средний размер 500 нм. В некоторых вариантах осуществления наночастица имеет средний размер 250 нм.

В одном варианте осуществления наночастицы имеют средний размер примерно 5 нм, примерно 10 нм, примерно 15 нм, примерно 20 нм, примерно 25 нм, примерно 30 нм, примерно 35 нм, примерно 40 нм, примерно 45 нм, примерно 50 нм, примерно 55 нм, примерно 65 нм, примерно 70 нм, примерно 75 нм, примерно 80 нм, примерно 85 нм, примерно 90 нм, примерно 95 нм, примерно 100 нм, примерно 105 нм, примерно 110 нм, примерно 115 нм, примерно 120 нм, примерно 125 нм, примерно 130 нм, примерно 135 нм, примерно 140 нм, примерно 145 нм, примерно 150 нм, примерно 155 нм, примерно 160 нм, примерно 165 нм, примерно 170 нм, примерно 175 нм, примерно 180 нм, примерно 185 нм, примерно 190 нм, примерно 195 нм или примерно 200 нм.

В одном варианте осуществления наночастицы имеют средний размер менее примерно 50 нм, менее примерно 60 нм, менее примерно 70 нм, менее примерно 80 нм, менее примерно 90 нм, менее примерно 100 нм, менее примерно 110 нм, менее примерно

120 нм, менее примерно 130 нм, менее примерно 140 нм, менее примерно 150 нм, менее примерно 160 нм, менее примерно 170 нм, менее примерно 180 нм, менее примерно 190 нм, менее примерно 200 нм, менее примерно 210 нм, менее примерно 220 нм, или менее примерно 230 нм.

В одном варианте осуществления наночастицы имеют средний размер в диапазоне примерно от 5 нм до 200 нм, примерно от 10 нм до 190 нм, примерно от 15 нм до 180 нм, примерно от 20 нм до 175 нм, примерно от 25 нм до 170 нм, примерно от 30 нм до 165 нм, примерно от 35 нм до 160 нм, примерно от 40 нм до 155 нм, примерно от 45 нм до 150 нм, примерно от 50 нм до 145 нм, примерно от 55 нм до 140 нм, примерно от 60 нм до 135 нм, примерно от 65 нм до 130 нм, примерно от 70 нм до 125 нм, примерно от 75 нм до 120 нм, примерно от 80 нм до 115 нм, примерно от 85 нм до 110 нм или примерно от 90 нм до 100 нм.

В одном варианте осуществления наночастицы имеют PDI примерно 0,05, примерно 0,10, примерно 0,15, примерно 0,20, примерно 0,25, примерно 0,30, примерно 0,35, примерно 0,40, примерно 0,45, примерно 0,50, примерно 0,55, примерно 0,60, примерно 0,65, примерно 0,70, примерно 0,75, примерно 0,80, примерно 0,85, примерно 0,90, примерно 0,95 или примерно 1,0.

В одном варианте осуществления наночастицы имеют PDI менее примерно 0,05, менее примерно 0,10, менее примерно 0,15, менее примерно 0,20, менее примерно 0,25, менее примерно 0,30, менее примерно 0,35, менее примерно 0,40, менее примерно 0,45, менее примерно 0,50, менее примерно 0,55, менее примерно 0,60, менее примерно 0,65, менее примерно 0,70, менее примерно 0,75, менее примерно 0,80, менее примерно 0,85, менее примерно 0,90, менее примерно 0,95 или менее примерно 1,00.

В одном варианте осуществления наночастицы имеют PDI в диапазоне примерно от 0,05 до 1,00, примерно от 0,06 до 0,9, примерно от 0,07 до 0,8, примерно от 0,08 до 0,7, примерно от 0,09 до 0,6 или примерно от 0,1 до 0,5.

В некоторых вариантах осуществления наночастицы имеют PDI примерно от 0,05 до 0,15, примерно от 0,06 до 0,14, примерно от 0,07 до 0,13, примерно от 0,08 до 0,12 или примерно от 0,09 до 0,11. В некоторых вариантах осуществления наночастицы имеют PDI примерно 0,05, примерно 0,06, примерно 0,07, примерно 0,08, примерно 0,09, примерно 0,10, примерно 0,11, примерно 0,12, примерно 0,13, примерно 0,14 или примерно 0,15.

Полимер

В некоторых вариантах осуществления наночастицы дополнительно содержат полимер, выбранный из группы, состоящей из хитозана, желатина, альгината натрия, альбумина, поли-L-лактида (PLLA), поли(молочной кислоты) (PLA), поли(гликолевой

кислоты) (PGA), поли(молочной-ко-гликолевой кислоты) (PLGA), поликапролактона, поли(лактид-ко-капролактона), поли(метилметакрилата), поллоксамера, поли(этиленгликоля) (PEG), PEG-PLLA, PEG-PLGA, поли(метилвинилового эфира/малеинового ангидрида), целлюлозы ацетата фталата, и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой липид, выбранный из группы, состоящей из липида, полимер-липидного конъюгата, углеводно-липидного конъюгата, пептидно-липидного конъюгата, белково-липидного конъюгата и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления липид может включать одно или более из следующего: фосфолипидов, таких как фосфатидилхолины, фосфатидилсерины, фосфатидилинозитиды, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилглицерины, фосфатидные кислоты; сфинголипидов, таких как сфингомиелины, церамиды, фитоцерамиды, цереброзиды; стеролов, таких как холестерин, десмостерин, лантостерин, стигмастерин, зимостерин, диосгенин, и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления полимер конъюгируют с липидом с образованием полимер-липидного конъюгата, где полимеры, конъюгированные с полярными головными группами липида, могут включать полиэтиленгликоль, полиоксазолины, полиглутамины, полиаспарагины, полиаспартамиды, полиакриламиды, полиакрилаты, поливинилпирролидон или поливинилметилэфир.

В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой углеводно-липидный конъюгат, где углевод конъюгирован с липидом и может включать моносахариды (глюкозу, фруктозу, глицеральдегиды и т.д.), дисахариды, олигосахариды или полисахариды, такие как гликозаминогликан (гиалуроновую кислоту, кератансульфаты, гепаринсульфат или хондроитинсульфат), каррагинан, микробные экзополисахариды, альгинат, хитозан, пектины, хитин, целлюлозу или крахмал.

В одном варианте осуществления фосфолипид выбран из группы, состоящей из дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), 1-пальмитоил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолина (MPPC), 1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (MSPC), 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DMPC), 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфорилглицерина (DMPG), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (DSPE), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DOPC), 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (DOPE), 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфо-(1'-гас-глицерина) (DPPG), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), дистеароилфосфоэтаноламина, конъюгированного с полиэтиленгликолем (DSPE-ПЭГ), фосфатидилсерина (PS), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидилглицерина (PG), фосфатидилхолина (PC), и их комбинаций. В одном варианте осуществления частица

содержит липид, выбранный из группы, состоящей из DPPC, MPPC, PEG, DMPC, DMPG, DSPE, DOPC, DOPE, DPPG, DSPC, DSPE-PEG, MSPC, холестерина, PS, PC, PE, PG и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления липид выбран из группы, состоящей из 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфо-(1'-гас-глицерина) (DPPG); 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоглицерина натриевой соли (DSPG); 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфо-L-серина натриевой соли (DMPS, 14:0 PS); 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфосерина, натриевой соли (DPPS, 16:0 PS); 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфо-L-серина (натриевой соли) (DSPS, 18:0 PS); 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфата, натриевой соли (DMPA, 14:0 PA); 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфата, натриевой соли (DPPA, 16:0 PA); 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфата, натриевой соли (DSPA, 18:0); 1',3'-бис[1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфо]-глицерина натриевой соли (16:0 кардиолипина); 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтанолamina (DMPE, 12:0 PE); 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфоэтанолamina (DPPE, 16:0); 1,2-диарахидил-sn-глицеро-3-фосфоэтанолamina (20:0 PE); 1-стеароил-2-линолеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтанолamina; 1,2-дигептадеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (17:0 PC); 1,2-динонадеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (19:0 PC); 1,2-диарахидоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (20:0 PC); 1,2-дигенейкозаноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (21:0 PC); 1,2-дибегеноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (22:0 PC); 1,2-дитрикозаноил-sn-глицеро-3-фосфохолина (23:0 PC); 1,2-дилигноцериол-sn-глицеро-3-фосфохолина (24:0 PC); 1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (14:0-18:0 PC); 1-стеароил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (16:0-18:0 PC); и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления полимер является биосовместимым полимером. В некоторых вариантах осуществления полимер является биоразлагаемым полимером.

В некоторых вариантах осуществления полимер выбран из группы, состоящей из PDMS (поли(диметилсилоксана) (PDMS)), полидиоксанона, полиглекапрона, полипропилена, поливинилиденфторида, полиэтилентерефталата, полиэтилена, включая полиэтилен ультра-высокой молекулярной массы (UHMWPE), сшитого UHMWPE, полиэтилена низкой плотности (LDPE), полиэтилена высокой плотности (HDPE), поликетонов, полистирола, поливинилхлорида, поли(мет)акриламидов, полиэфирэфиркетона (PEEK), поли(метилметакрилата), полиэфира, в том числе поли(молочной кислоты-ко-глицолевой кислоты) (PLGA), полиглицолевой кислоты (PGA), полимолочной кислоты (PLA), поликапролактона (PCL), поли(триметиленкарбоната), поли(альфа-эфиров), полиуретанов, поли(аллиламина

гидрохлорида), поли(сложноэфирных амидов), поли(орто-эфиров), полиангидридов, поли(ангидрид-коимида), сшитых полиангидридов, псевдополи(аминокислот), поли(алкилцианоакрилатов), полифосфоэфиров, полифосфазенов, хитозана, коллагена, желатина, натуральных или синтетических поли(аминокислот), эластина, связанных с эластином полипептидов, альбумина, фибрина, полисилоксанов, поликарбосилоксанов, полисилазанов, полиалкокисилоксанов, полисахаридов, сшиваемых полимеров, термочувствительных полимеров, терморастворимых полимеров, термоуплотняющих полимеров, блок-сополимеров, содержащих полиэтиленгликоль, и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления полимер выбран из группы, состоящей из PGA, PLA, PLGA, полидиоксанона, поликапролактона и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления полимер присутствует в массовом проценте от общей массы наночастиц, выбранном из группы, состоящей из примерно 1,0 масс.%, примерно 1,5 масс.%, примерно 2,0 масс.%, примерно 2,5 масс.%, примерно 3,0 масс.%, примерно 3,5 масс.%, примерно 4,0 масс.%, примерно 4,5 масс.%, примерно 5,0 масс.%, примерно 5,5 масс.%, примерно 6,0 масс.%, примерно 6,5 масс.%, примерно 7,0 масс.%, примерно 7,5 масс.%, примерно 8,0 масс.%, примерно 8,5 масс.%, примерно 9,0 масс.%, примерно 9,5 масс.%, примерно 10,0 масс.%, примерно 10,5 масс.%, примерно 11,0 масс.%, примерно 11,5 масс.%, примерно 12,0 масс.%, примерно 12,5 масс.%, примерно 13,0 масс.%, примерно 13,5 масс.%, примерно 14,0 масс.%, примерно 14,5 масс.%, примерно 15,0 масс.%, примерно 15,5 масс.%, примерно 16,0 масс.%, примерно 16,5 масс.%, примерно 17,0 масс.%, примерно 17,5 масс.%, примерно 18,0 масс.%, примерно 18,5 масс.%, примерно 19,0 масс.%, примерно 19,5 масс.% или примерно 20,0 масс.%, примерно 25,0 масс.%, примерно 30,0 масс.%, примерно 35,0 масс.%, примерно 40,0 масс.%, примерно 45,0 масс.%, примерно 50,0 масс.%, примерно 55,0 масс.%, примерно 60,0 масс.%, примерно 65,0 масс.%, примерно 70,0 масс.%, примерно 75,0 масс.%, примерно 80,0 масс.%, примерно 85,0 масс.%, примерно 90,0 масс.%, примерно 95,0 масс.% и примерно 99,0 масс.%. В некоторых вариантах осуществления полимер присутствует в массовом проценте от общей массы наночастиц в диапазоне примерно от 1 масс.% до 99 масс.%, примерно от 10,0 масс.% до 95,0 масс.%, примерно от 50,0 масс.% до 95,0 масс.%, примерно от 25,0 масс.% до 90,0 масс.% или примерно от 75,0 масс.% до 90,0 масс.%.

Гидрогель

В некоторых вариантах осуществления наночастицы дополнительно содержат гидрогель, выбранный из группы, состоящей из поли(пропиленоксида), поли(этиленоксида), полуксамеров (плюроники), хитозана, желатина, производных

целлюлозы, гликолевого хитина, поли(N-изопропилакриламида) (PNIPAAm), PEG-PLGA-PEG, поли(D, L-лактид)-поли(этиленгликоль)-поли(D,L-лактида) (PDLLA-ПЭГ-PDLLA) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления гидрогель содержит хитозан и гликолевый хитозан. В некоторых вариантах осуществления гидрогель содержит гликолевый хитин. В некоторых вариантах осуществления гидрогель представляет собой амфифильный блок-сополимер, содержащий по меньшей мере один гидрофобный полимерный блок и по меньшей мере один гидрофильный полимерный блок. В некоторых вариантах осуществления амфифильным блок-сополимером является PEG-PLGA-PEG или PDLLA-PEG-PDLLA.

Добавки

В некоторых вариантах осуществления наночастицы дополнительно включают термостабилизаторы. Примеры полезных термостабилизаторов включают фенольные антиоксиданты, такие как бутил-гидрокситолуол (BHT), 2-т-бутилгидрохинон и 2-т-бутилгидроксианизол.

В некоторых вариантах осуществления наночастицы дополнительно включают одно или несколько поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество может включать катионные, амфотерные или неионные поверхностно-активные вещества или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активные вещества включают анионные поверхностно-активные вещества, выбранные из группы, состоящей из солей жирных кислот, солей желчных кислот, фосфолипидов, карнитинов, эфиркарбоксилатов, сукцинированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров винной кислоты моно- и диглицеридов, эфиров лимонной кислоты моно- и диглицеридов, олеата натрия, лаурилсульфата натрия, лаурилсаркозината натрия, диоктилсульфосукцината натрия (SDS), холата натрия, таурохолата натрия, лауроилкарнитина, пальмитоилкарнитина, миристоилкарнитина, лактиловых эфиров жирных кислот, и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления анионные поверхностно-активные вещества включают ди-(2-этилгексил) сульфосукцинат натрия. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активные вещества представляют собой неионные поверхностно-активные вещества, выбранные из группы, состоящей из жирнокислотных сложных эфиров пропиленгликоля, смесей сложных эфиров жирных кислот и пропиленгликоля и сложных эфиров жирных кислот и глицерина, триглицеридов, стерина и производных стерина, сорбитановых сложных эфиров жирных кислот и полиэтиленгликоль-сорбитановых сложных эфиров жирных кислот, сахарных сложных эфиров, полиэтиленгликолевых алкилэфиров и полиэтиленгликолевых алкилфенольных эфиров, блок-сополимеров

полиоксиэтилена-полиоксипропилена, сложных эфиров жирных кислот и низших спиртов, и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активные вещества могут содержать жирные кислоты. Примеры жирных кислот включают каприловую кислоту, ундециловую кислоту, лауриновую кислоту, тридециловую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту или олеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активные вещества включают амфотерные поверхностно-активные вещества, в том числе (1) вещества, классифицируемые как простые, конъюгированные белки и производные белков, такие как альбумины, желатины и гликопротеины; и (2) вещества, входящие в классификацию фосфолипидов, например, лецитин. Соли аминов и четвертичные аммонийные соли, входящие в катионную группу, также включают полезные поверхностно-активные вещества.

В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество содержит гидрофильное амфифильное поверхностно-активное вещество полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат (TWEEN® 20) или поливиниловый спирт, который улучшает распределение поглощающего ИК-излучение материала в полимерном носителе. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество содержит амфифильное поверхностно-активное вещество, если материал, поглощающий ИК-излучение, является гидрофильным, а полимерный носитель - гидрофобным. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой анионное поверхностно-активное вещество бис(тридецил) сульфосукцинат натрия (Aerosol® TR-70). В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активным веществом является бис(тридецил) сульфосукцинат натрия или додецилсульфат натрия (SDS).

В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из полисорбата, поливинилового спирта, метилцеллюлозы, желатина, альбумина, поллоксамера, этилцеллюлозы, сшитого полимера полиакриловой кислоты, токоферилполиэтиленгликоля сукцината (TPGS), холата натрия, липидов, стеариновой кислоты и их комбинаций.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления изобретения представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение-ингибитор ВТК, для лечения офтальмологического заболевания, где офтальмологическое состояние включает воспаление глаза, болезнь сухого глаза (включая болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (включая

инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Фармацевтическую композицию применяют в количестве, эффективном для лечения офтальмологического заболевания.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединение-ингибитор ВТК, для уменьшения воспаления в глазу человека, нуждающегося в этом. Фармацевтическую композицию применяют в количестве, эффективном для уменьшения воспаления в глазу человека.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединение-ингибитор ВТК, для снижения иммунного ответа у нуждающегося в нем человека, страдающего офтальмологическим заболеванием, включающие стадию введения человеку соединения-ингибитора ВТК. Иммунный ответ включает врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ или и то, и другое. Офтальмологическое заболевание включает воспаление глаз, болезнь сухого глаза (в том числе болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (в том числе инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит. Фармацевтическую композицию применяют в количестве, эффективном для снижения иммунного ответа у человека, страдающего офтальмологическим заболеванием.

Фармацевтические композиции обычно готовят таким образом, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. При необходимости фармацевтические композиции содержат фармацевтически приемлемую соль и/или ее координационный комплекс и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, в том числе стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солубилизаторы и адьюванты. При необходимости в препарат могут быть добавлены другие ингредиенты в дополнение к ингибитору ВТК или его фармацевтически

приемлемой соли, или оба компонента могут быть приготовлены в виде отдельных препаратов для использования в комбинации по отдельности или одновременно.

В избранных вариантах осуществления концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, предусмотренной в фармацевтических композициях по изобретению, составляет менее чем, например, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%; 0,5%; 0,4%; 0,3%; 0,2%; 0,1%; 0,09%; 0,08%; 0,07%; 0,06%; 0,05%; 0,04%; 0,03%; 0,02%; 0,01%; 0,009%; 0,008%; 0,007%; 0,006%; 0,005%; 0,004%; 0,003%; 0,002%; 0,001%; 0,0009%; 0,0008%; 0,0007%; 0,0006%; 0,0005%; 0,0004%; 0,0003%; 0,0002% или 0,0001% м/м, м/о или о/о.

В выбранных вариантах концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, предусмотренной в фармацевтических композициях по изобретению, независимо превышает 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%; 19,50%; 19,25% 19%; 18,75%; 18,50%; 18,25% 18%; 17,75%; 17,50%; 17,25% 17%; 16,75%; 16,50%; 16,25% 16%; 15,75%; 15,50%; 15,25% 15%; 14,75%; 14,50%; 14,25% 14%; 13,75%; 13,50%; 13,25% 13%; 12,75%; 12,50%; 12,25% 12%; 11,75%; 11,50%; 11,25% 11%; 10,75%; 10,50%; 10,25% 10%; 9,75%; 9,50%; 9,25% 9%; 8,75%; 8,50%; 8,25% 8%; 7,75%; 7,50%; 7,25% 7%; 6,75%; 6,50%; 6,25% 6%; 5,75%; 5,50%; 5,25% 5%; 4,75%; 4,50%; 4,25%; 4%; 3,75%; 3,50%; 3,25%; 3%; 2,75%; 2,50%; 2,25%; 2%; 1,75%; 1,50%; 1,25%; 1%; 0,5%; 0,4%; 0,3%; 0,2%; 0,1%; 0,09%; 0,08%; 0,07%; 0,06%; 0,05%; 0,04%; 0,03%; 0,02%; 0,01%; 0,009%; 0,008%; 0,007%; 0,006%; 0,005%; 0,004%; 0,003%; 0,002%; 0,001%; 0,0009%; 0,0008%; 0,0007%; 0,0006%; 0,0005%; 0,0004%; 0,0003%; 0,0002% или 0,0001% м/м, м/о или о/о.

В избранных вариантах осуществления концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо находится в диапазоне примерно от 0,0001% до 50%, примерно от 0,001% до 40%, примерно от 0,01% до 30%, примерно от 0,02% до 29%, примерно от 0,03% до 28%, примерно от 0,04% до 27%, примерно от 0,05% до 26%, примерно от 0,06% до 25%, примерно от 0,07% до 24%, примерно от 0,08% до 23%, примерно от 0,09% до 22%, примерно от 0,1% до 21%, примерно от 0,2% до 20%, примерно от 0,3% до 19%, примерно от 0,4% до 18%, примерно от 0,5% до 17%, примерно от 0,6% до 16%, примерно от 0,7% до 15%, примерно от 0,8% до 14%, примерно от 0,9% до 12% или примерно от 1% до 10% м/м, м/о или о/о.

В избранных вариантах осуществления концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо находится в диапазоне примерно от 0,001% до 10%, примерно от 0,01% до 5%, примерно от 0,02% до 4,5%, примерно от 0,03% до 4%, примерно от 0,04% до 3,5%, примерно от 0,05% до 3%, примерно от 0,06% до 2,5%,

примерно от 0,07% до 2%, примерно от 0,08% до 1,5%, примерно от 0,09% до 1%, примерно от 0,1% до 0,9% м/м, м/о или о/о.

В избранных вариантах осуществления количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо равно или менее 10 г; 9,5 г; 9,0 г; 8,5 г; 8,0 г; 7,5 г; 7,0 г; 6,5 г; 6,0 г; 5,5 г; 5,0 г; 4,5 г; 4,0 г; 3,5 г; 3,0 г; 2,5 г; 2,0 г; 1,5 г; 1,0 г; 0,95 г; 0,99 г; 0,85 г; 0,88 г; 0,75 г; 0,7 г; 0,65 г; 0,6 г; 0,55 г; 0,5 г; 0,45 г; 0,4 г; 0,35 г; 0,3 г; 0,25 г; 0,2 г; 0,15 г; 0,1 г; 0,09 г; 0,08 г; 0,07 г; 0,06 г; 0,05 г; 0,04 г; 0,03 г; 0,02 г; 0,01 г; 0,009 г; 0,008 г; 0,007 г; 0,006 г; 0,005 г; 0,004 г; 0,003 г; 0,002 г; 0,001 г; 0,0009 г; 0,0008 г; 0,0007 г; 0,0006 г; 0,0005 г; 0,0004 г; 0,0003 г; 0,0002 г или 0,0001 г.

В избранных вариантах осуществления количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли независимо составляет более 0,0001 г; 0,0002 г; 0,0003 г; 0,0004 г; 0,0005 г; 0,0006 г; 0,0007 г; 0,0008 г; 0,0009 г; 0,001 г; 0,0015 г; 0,002 г; 0,0025 г; 0,003 г; 0,0035 г; 0,004 г; 0,0045 г; 0,005 г; 0,0055 г; 0,006 г; 0,0065 г; 0,007 г; 0,0075 г; 0,008 г; 0,0085 г; 0,009 г; 0,0095 г; 0,01 г; 0,015 г; 0,02 г; 0,025 г; 0,03 г; 0,035 г; 0,04 г; 0,045 г; 0,05 г; 0,055 г; 0,06 г; 0,065 г; 0,07 г; 0,075 г; 0,08 г; 0,085 г; 0,09 г; 0,095 г; 0,1 г; 0,15 г; 0,2 г; 0,25 г; 0,3 г; 0,35 г; 0,4 г; 0,45 г; 0,5 г; 0,55 г; 0,6 г; 0,65 г; 0,7 г; 0,75 г; 0,8 г; 0,85 г; 0,9 г; 0,95 г; 1 г; 1,5 г; 2 г; 2,5 г; 3 г; 3,5 г; 4 г; 4,5 г; 5 г; 5,5 г; 6 г; 6,5 г; 7 г; 7,5 г; 8 г; 8,5 г; 9 г; 9,5 г или 10 г.

Ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей дозировки, независимо составляющие от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг в день, являются примерами доз, которые могут быть использованы. Точная дозировка будет зависеть от способа введения, формы, в которой вводят соединение, пола и возраста субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, а также предпочтений и опыта лечащего врача.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в различных формах, в том числе в форме таблеток, желатиновых капсул, драже, сиропов, суспензий, растворов, порошков, гранул, эмульсий или суспензий микросфер или наносфер, или липидных или полимерных везикул для контролируемого высвобождения.

В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК находится в лекарственной форме, выбранной из раствора, суспензии, эмульсии, микроэмульсии, мази, геля, гидрогеля, устройства для доставки лекарственного средства, таблетки или капсулы. В одном варианте осуществления устройство для доставки лекарственного средства представляет собой глазной вкладыш для замедленного высвобождения соединения-ингибитора ВТК. Глазные вкладыши включают твердые и полутвердые устройства,

обычно изготовленные из полимерных материалов, в которые загружен ингибитор ВТК. В одном варианте осуществления лекарственная форма представляет собой форму с замедленным высвобождением, форму с пролонгированным высвобождением, форму с контролируемым высвобождением или их комбинацию. В одном варианте осуществления лекарственная форма с замедленным высвобождением, пролонгированным высвобождением или контролируемым высвобождением содержит пэгилированный ингибитор ВТК.

В одном варианте осуществления соединение-ингибитор ВТК вводят в виде частиц, которые самоагрегируются в депо при введении. В одном варианте осуществления частицы дополнительно содержат полимер. В одном варианте осуществления полимер выбран из группы, состоящей из хитозана, желатина, альгината натрия, альбумина, поли-L-лактида (PLLA), поли(молочной кислоты) (PLA), поли(гликолевой кислоты) (PGA), поли(молочной-ко-гликолевой кислоты) (PLGA), поликапролактона, поли(лактид-ко-капролактона), поли(метилметакрилатов), полоксамера, поли(этиленгликоля) (PEG), PEG-PLLA, PEG-PLGA, поли(метилвинилового эфира/малеинового ангидрида), целлюлозы ацетата фталата и их комбинаций. В одном варианте осуществления полимером является поли(молочная-ко-гликолевая кислота) (PLGA), PEG-PLGA или их комбинация. В одном варианте осуществления полимером является поли(молочная-ко-гликолевая кислота) (PLGA). В одном варианте осуществления полимером является PEG-PLGA. В одном варианте осуществления полимер представляет собой комбинацию поли(молочной-ко-гликолевой кислоты) (PLGA) и PEG-PLGA. В одном варианте осуществления частицы вводят путем интравитреальной инъекции.

Ниже описаны неограничивающие примеры фармацевтических композиций и способы их получения.

Фармацевтические композиции для местного применения

Фармацевтические композиции для местного офтальмологического применения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в обычных офтальмологически совместимых носителях, таких как, например, мазь, крем, суспензия, лосьон, порошок, раствор, паста, гель, гидрогель, спрей, аэрозоль или масло.

Композиция может быть одним из многих типов композиций для местного применения, содержащих воду в качестве основного ингредиента, включая растворы, гели, гидрогель, кремы, спреи и пены. В одном варианте осуществления композиция может быть в форме водного геля. Соответственно, композиция по изобретению для местного офтальмологического применения может содержать желирующий агент или загуститель. Любой желирующий агент, способный диспергироваться в воде, пригоден

для использования в композиции, указанной в описании. Одним из предпочтительных желирующих агентов является гидроксипропилцеллюлоза, такая как та, что продается под торговой маркой KLUCEL® (Hercules Incorporated). Другим предпочтительным желирующим агентом является гидроксипропилцеллюлоза, такая как та, что продается под торговой маркой NATROSOL® (Hercules Incorporated). Другие подходящие желирующие агенты включают карбоксивинилполимеры, также известные как карбомеры, такие, которые продаются под торговыми марками CARBOPOL® 934, 940, 941, 980 и 981 (B.F. Goodrich Co.), ETD 2020™ и ULTREZ® (Noveon Inc.). Дополнительными подходящими желирующими агентами являются поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, альгинаты пропиленгликоля, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и натуральные полимерные смолы, такие как ксантан и каррагинан. Концентрация желирующего агента в композиции может варьироваться в зависимости от нескольких факторов, включая необходимую степень стабилизации суспензии и необходимую вязкость гелевой композиции.

При необходимости состав по изобретению может дополнительно включать дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, обычно используемые в составах и известные специалистам в данной области техники. Такие вспомогательные вещества включают, например, увлажнители, смягчающие вещества, стабилизаторы pH, консерванты, хелатообразующие агенты и антиоксиданты.

Состав по изобретению для местного офтальмологического применения может быть получен любым способом, с помощью которого компоненты по изобретению комбинируют для получения фармацевтической композиции. Например, суспензию бензоил пероксида можно получить путем объединения воды, смешиваемого с водой органического растворителя и бензоил пероксида. Предпочтительно комбинацию смешивают, например, путем перемешивания, обработки ультразвуком, измельчения и/или встряхивания, для получения однородной суспензии частиц бензоил пероксида в воде и органическом растворителе. Дополнительные ингредиенты, такие как желирующий агент и другие вспомогательные вещества, могут быть добавлены либо до, либо после получения однородной суспензии.

Гели, содержащие полимеры, могут набухать в воде и затем взаимодействовать таким образом, чтобы загущать воду и увеличивать вязкость. Полимеры могут взаимодействовать физически, путем переплетения цепей, или посредством ионных или гидрофобных/гидрофильных взаимодействий. В каждом случае полимеры образуют матрицу, которая увеличивает вязкость воды и обеспечивает (1) физическую стабилизацию и предотвращение миграции суспендированного ингибитора ВТК, (2)

поддержание однородности продукта в течение всего срока годности, (3) чистый, без капель и нарушения перенос продукта из первичной упаковки на поверхность кожи и (4) легкое распределение и приемлемый эстетический вид.

В одном варианте осуществления композиция для местного офтальмологического применения содержит матриксобразователь, такой как высокомолекулярные поливинилпирролидоны (например, Коллидон® 90F), загущающие полимеры и биополимеры; полуксамеры, эмульгаторы, стабильно суспендирующие масла в гелях и солюбилизаторы. Композиция для местного офтальмологического применения может содержать модификаторы чувствительности, такие как изопропилмиристан. Растворимость в водном матриксе может быть повышена за счет использования смешиваемых с водой растворителей, таких как пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, триацетин, полуксамеры и низкомолекулярный поливинилпирролидон.

В одном варианте осуществления композиция для местного офтальмологического применения содержит ингибитор ВТК, суспендированный в гидрогеле. Гидрогель - это коллоидный гель, образованный в виде дисперсии в воде или другой водной среде. Таким образом, гидрогель образуется при формировании коллоида, в котором дисперсная фаза (полимер) соединяется с непрерывной фазой (т.е. водой) с получением вязкого желеобразного продукта; например, коагулированной кремниевой кислоты. Гидрогель представляет собой трехмерную сеть гидрофильных полимерных цепей, которые сшиты либо химическим, либо физическим связыванием. Из-за гидрофильной природы полимерных цепей гидрогели поглощают воду и набухают (если только они уже не впитали максимальное количество воды). Процесс набухания является таким же, как и при растворении несшитых гидрофильных полимеров. По определению, вода составляет не менее 10% от общей массы (или объема) гидрогеля.

Примеры гидрогелей включают синтетические полимеры, такие как полигидроксиэтилметакрилат, и химически или физически сшитый поливиниловый спирт, полиакриламид, поли(N-винилпирролидон), полиэтиленоксид и гидролизированный полиакрилонитрил. Примеры гидрогелей, которые являются органическими полимерами, включают ковалентно или ионно-сшитые гидрогели на основе полисахаридов, такие как соли поливалентных металлов и альгината, пектина, карбоксиметилцеллюлозы, гепарина, гиалуроната, и гидрогели из хитина, хитозана, пуллулана, геллана и ксантана. Предпочтительные гидрогели включают целлюлозное соединение (т.е. гидроксипропилметилцеллюлозу [HPMC]) и/или высокомолекулярную гиалуроновую кислоту (НА).

Фармацевтические композиции по изобретению для местного офтальмологического применения могут также содержать инертные добавки или комбинации этих добавок, такие как смачивающие агенты; мукоадгезивные агенты; усилители вкуса; консерванты, такие как сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты; стабилизаторы; регуляторы влажности; регуляторы pH; модификаторы осмотического давления; эмульгаторы; агенты, экранирующие УФ-А и УФ-В излучение; и антиоксиданты, такие как а-токоферол, бутилгидроксианизол или бутилгидрокситолуол, супероксиддисмутаза, убихинол или некоторые металл-хелатирующие агенты.

Составы для местного офтальмологического применения после стерилизации могут быть упакованы, храниться и использоваться непосредственно. В примерном варианте осуществления составы представлены в форме капель способом, обычно используемым для нанесения глазных капель. Обычные устройства для нанесения жидких капель выжимного типа идеально подходят для использования при нанесении офтальмологических составов по изобретению. В примерном варианте осуществления составы удобно вводить путем добавления составов по каплям в пораженный глаз (глаза) пользователя.

Составы по настоящему изобретению для местного офтальмологического применения, содержащие консерванты, особенно выгодны для использования в многодозовых контейнерах. Многодозовые контейнеры, используемые в настоящей заявке, относятся к контейнерам, которые допускают два или более отдельных применения офтальмологического препарата, присутствующего внутри контейнера. Такие контейнеры можно закрывать повторно, т.е. крышку контейнера можно снять для первого применения, а затем крышку можно снова надеть на контейнер, тем самым снова обеспечивая по существу непроницаемое для жидкости уплотнение. В различных примерных вариантах осуществления антимицробный консервант присутствует в количестве, достаточном для снижения концентрации микроорганизмов в течение периода примерно от 12 часов до 1 месяца, такого как примерно от 12 часов до 3 недель, такого как примерно от 12 часов до 2 недель, такого как примерно от 12 часов до 1 недели, такого как примерно от 12 часов до 3 дней, такого как примерно от 12 часов до 48 часов, такого как примерно от 12 часов до 24 часов.

В примерном варианте осуществления те составы, которые не содержат консерванта, упакованы в однодозовый контейнер, т.е. в данном контейнере может быть обеспечена только единичная доза. Такие композиции, не содержащие консервантов, подвержены неконтролируемому росту микробов, как только потребитель изначально нарушает герметичность контейнера. Соответственно, потребителю дается указание

утилизировать контейнер после первой дозы. Для составов, не содержащих консервантов, обычно используется соответствующая система дозирования, такая как система упаковки без консервантов «выдув-наполнение-герметизация».

Концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемых солей для местного офтальмологического применения обычно составляет примерно от 0,01% до 10,0% по массе, примерно от 0,02% до 9,0% по массе, примерно от 0,03% до 8,0% по массе, примерно от 0,04% до 7,0% по массе, примерно от 0,05% до 8,0% по массе, примерно от 0,06% до 7,0% по массе, примерно от 0,07% до 6,0% по массе, примерно от 0,08% до 5,0% по массе, примерно от 0,09% до 4,0% по массе, примерно от 0,1% до 3,0% по массе, примерно от 0,2% до 2,0% по массе, примерно от 0,3% до 1,0% по массе, примерно от 0,4% до 5,0% по массе, или примерно от 0,5% до 5,0% по массе.

Концентрация ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемых солей для местного офтальмологического применения обычно составляет примерно 0,01% по массе, примерно 0,02% по массе, примерно 0,03% по массе, примерно 0,04% по массе, примерно 0,05% по массе, примерно 0,06% по массе, примерно 0,07% по массе, примерно 0,08% по массе, примерно 0,09% по массе, примерно 0,10% по массе, примерно 0,15% по массе, примерно 0,20% по массе, примерно 0,25% по массе, примерно 0,30% по массе, примерно 0,35% по массе, примерно 0,40% по массе, примерно 0,45% по массе, примерно 0,50% по массе, примерно 0,55% по массе, примерно 0,6% по массе, примерно 0,65% по массе, примерно 0,7% по массе, примерно 0,75% по массе, примерно 0,8% по массе, примерно 0,85% по массе, примерно 0,9% по массе, примерно 0,95% по массе, примерно 1% по массе, примерно 2% по массе, примерно 3% по массе, примерно 4% по массе, примерно 5% по массе, примерно 6% по массе, примерно 7% по массе, примерно 8% по массе, примерно 9% по массе или примерно 10% по массе.

В различных примерных вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемые соли применяют в концентрации примерно от 0,1 до 10% м/о, такой как примерно от 0,1 до 4,5% м/о, такой как примерно от 0,1 до 4,0% м/о, такой как примерно от 0,1 до 3,5% м/о, такой как примерно от 0,1 до 3,0% м/о, такой как примерно от 0,1 до 2,5% м/о, такой как примерно от 0,1 до 2,0% м/о, такой как примерно от 0,1 до 1,5% м/о, такой как примерно от 0,1 до 1,0% м/о, такой как примерно от 0,1 до 0,8% м/о, такой как примерно от 0,1 до 0,7% м/о, такой как примерно от 0,1 до 0,6% м/о, такой как примерно от 0,1 до 0,5% м/о, такой как примерно от 0,1 до 0,4% м/о, такой как примерно от 0,1 до 0,3% м/о, такой как примерно от 0,1 до 0,2% м/о.

При необходимости составы для местного офтальмологического применения содержат модификатор тоничности.

В примерном варианте осуществления модификатор тоничности является неионным. Модификатор тоничности может быть выбран из маннитола, сорбитола, декстрозы, сахарозы, мочевины, глицерина, полиэтиленгликоля и любых их смесей, но не ограничивается ими. В примерном варианте осуществления модификатор тоничности присутствует в количестве, достаточном для получения тоничности примерно от 250 до 350 миллиосмолей на килограмм (мОсм/кг), таком как примерно от 265 до 325 мОсм/кг, таком как примерно от 280 до 310 мОсм/кг, таком как примерно от 295 до 315 мОсм/кг.

Композиция для местного офтальмологического применения может также содержать ионную соль, выбранную из галогенидов щелочных металлов (таких как, например, NaCl, KCl, NaBr и т.д.), но не ограничиваясь ими, в количестве, варьирующем примерно от 0,3% до 1% по массе или достаточном, чтобы приблизительно соответствовать концентрации соли и/или тоничности слезной жидкости человека. Выбранные соли из этой группы также могут быть отнесены к ионным модификаторам тоничности.

Там, где в составах для местного офтальмологического применения используют консервант, антимикробное средство присутствует в количестве, достаточном для создания микробного барьера для поддержания или снижения концентрации микроорганизмов в течение периода примерно от 12 часов до 1 месяца, такого как примерно от 12 часов до 3 недель, такого как примерно от 12 часов до 2 недель, такого как примерно от 12 часов до 1 недели, такого как примерно от 12 часов до 3 дней, такого как примерно от 12 часов до 48 часов, такого как примерно от 12 часов до 24 часов. Подходящие консерванты включают, без ограничения указанными, бензалкония хлорид, бензиловый спирт, сорбиновую кислоту, хлорбутанол, цетримоний, метилпарабен, пропилпарабен, полиаминопропилбигуанид, фенилэтиловый спирт, хлоргексидин, хлоргексидина диглюконат, хлорокват, стабилизированный оксихлоркомплекс или любую их комбинацию.

Буферные агенты, которые могут быть использованы в составах для местного офтальмологического применения, включают, без ограничения указанными, буферы, приготовленные из бикарбоната натрия, калия, фосфата, ацетата, цитрата, боратных солей и/или фосфорной кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты или борной кислоты. В примерном варианте осуществления буфером является дигидрофосфат натрия, или динатрий фосфат, или борная кислота/борат натрия. Буферы по изобретению должны присутствовать в количестве, достаточном для получения и поддержания pH состава примерно от 5,0 до 8,0, такого как примерно от 5,5 до 7,7, такого как примерно от 6,0 до 7,5, такого как примерно от 6,3 до 7,5, такого как примерно от 6,7 до 7,5, такого как

примерно от 6,7 до 7,1, и включая рН примерно 5,7, примерно 5,9, примерно 6,1, примерно 6,3, примерно 6,5, примерно 6,7, примерно 6,9, примерно 7,1, примерно 7,3, примерно 7,5, примерно 7,7 или примерно 7,9.

Поверхностно-активное вещество также может быть добавлено к композициям для местного офтальмологического применения. В примерном варианте осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в диапазоне концентраций примерно от 0,001% до 0,3%, таком как примерно от 0,005% до 0,2%, таком как примерно от 0,01% до 0,1%, таком как примерно от 0,05% до 0,1% для обеспечения улучшенных характеристик смачивания состава. Поверхностно-активное вещество может включать, без ограничения указанными, полоксамеры, полисорбат 80, полисорбат 20, тилоксапол, полиоксэтилен, Brij 35, Brij 58, Brij 78, Aptet 100, G 1045, Spans 20, 40 и 85, Tween 20, 40, 80 или 81, лауроилсаркозинат натрия, лауроил-L-глутаминовой кислоты триэтаноламин, миристилсаркозинат натрия и лаурилсульфат натрия, полиоксиэтиленсорбитановые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтилен-гидрированное касторовое масло, полиэтиленгликолевые сложные эфиры жирных кислот (например, полиоксилстеарат), полиоксиэтилен-полиоксипропилен-алкиловые эфиры, полиоксиалкилен-алкилфениловые эфиры, полиглицериновые сложные эфиры жирных кислот (например, декаглицерина монолаурат), глицериновые сложные эфиры жирных кислот, сорбитановые сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен-полиоксипропиленгликоль (полоксамер), полиоксилстеарат 40 и/или любую их комбинацию.

Стабилизатор также может быть добавлен в составы для местного офтальмологического применения. Подходящие стабилизаторы включают, без ограничения указанными, метабисульфит натрия, бисульфат натрия, ацетилцистеин, аскорбиновую кислоту, тиосульфат натрия, альфа-токоферол, карнозин, ретинилпальмитат, соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) (такие как, например, динатриевые, тетранатриевые, кальциевые или кальциево-натриевые эдетатные соли), или любую их комбинацию.

Мукоадгезивный агент, когда он присутствует в описанных составах, увеличивает время контакта с роговицей, повышает биодоступность и/или обеспечивает смазочный эффект, и включает, без ограничения указанными, полимеры акриловой кислоты, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, повидон К-30, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, полимеры Carbopol® (такие как, например, Carbopol® 674, 676, 690, 980 NF, EZ-2, EZ-3, EZ-4, Aqua 30 и Novethix™ L-10), гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт, желатин, хондроитинсульфат натрия или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления после введения на поверхность глаза композиция проникает в конъюнктиву и переднюю часть склеры и в слой роговицы. При наличии мукоадгезивного агента, по-видимому, увеличивается время пребывания в роговице, так что лекарственное средство может медленно диффундировать с течением времени в заднюю часть склеры, что приводит к доставке устойчивых концентраций ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемых солей в заднюю часть склеры. Мукоадгезивный агент достигает этой цели, замедляя потерю лекарственного средства, например, за счет дренажа из носослезного протока из-за слезотечения и текучести слезной жидкости. Мукоадгезивный агент также обычно обладает свойствами, повышающими вязкость, что может приводить к необходимому успокаивающему или смазывающему эффекту. Агент, усиливающий проникновение, который при необходимости добавляют к препарату, усиливает проникновение препарата в слои эпителия роговицы, дополнительно увеличивая время пребывания ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемых солей в глазу. Стабилизирующий агент может действовать как антиоксидант или иным образом замедлять химическое разложение композиции ингибитора ВТК. Буферный агент обеспечивает буферизацию препарата до комфортного уровня pH, близкого к нейтральному, совместимого с глазным введением. Модификатор тоничности в составе обеспечивает соответствующую осмоляльность офтальмологического препарата.

Усилитель проникновения, при необходимости присутствующий в описанных композициях для местного офтальмологического применения, включает, без ограничения указанными, лаурокапрам (азон), желчные кислоты и их соли щелочных металлов, включая хенодесоксихолевую кислоту, холевую кислоту, таурохолевую кислоту, тауродесоксихолевую кислоту, тауроурсодесоксихолевую кислоту или урсодесоксихолевую кислоту, гликохолат, n-додецил-p-D-мальтозид, додеканоат сахарозы, октилмальтозид, децилмальтозид, тридецилмальтозид, тетрадецилмальтозид, гексаметиленлаурамид, гексаметиленоктанамид, глицерина монолаурат, PGML (полиэтиленгликоля монолаурат), диметилсульфоксид, метилсульфонилметан, фузидат натрия, сапонины, циклодекстрины (CD) или любую их комбинацию.

Кроме того, в составы для местного офтальмологического применения также может быть добавлен солюбилизующий или ресуспендирующий агент. Подходящие солюбилизующие или ресуспендирующие агенты включают, без ограничения указанными, циклодекстрины (CD), такие как гидроксипропил γ -циклодекстрин (Кавасол®), сульфобутиловый эфир 4- β -циклодекстрина (Каптизол®) и гидроксипропил β -циклодекстрин (Клептоза®) (такой как 2-гидроксипропил β -циклодекстрин),

Полисорбат 80 (Tween-8®), или гиалуроновую кислоту или соли гиалуроната. Циклодекстрины, в частности, могут также проявлять свойства, усиливающие проникновение, хотя в других случаях известно, что циклодекстрины замедляют поглощение стероидных соединений (таких как гидрокортизон) тканями глаза. Masson, Proc, of the 9th Intl. Symposium on Cyclodextrins, Kluwer Academic Publishers (1999), 363-369; Loftsson, Acta Ophthalmologica Scandinavica (2003), 144-150; International Journal of Pharmaceutics 156 (1997), 201-209.

Примерный перечень типичных носителей, стабилизаторов и адъювантов, известных специалистам в данной области техники, которые могут быть полезны в офтальмологических композициях, описанных в настоящей заявке, можно найти в Gennaro (2005) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing, 21-е изд.

Фармацевтические композиции для инъекций

Фармацевтические композиции для инъекций могут быть приготовлены с фармацевтическим вспомогательным веществом, подходящим для инъекций. Компоненты и количества агентов в композициях являются такими, как описано в настоящей заявке.

Водные растворы в физиологическом растворе также традиционно используются для инъекций. Также могут быть использованы этанол, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль (и их подходящие смеси), а также растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и мертиолятом.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем введения ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли в требуемых количествах в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенными необходимыми способами приготовления являются способы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые дают порошок активного ингредиента плюс любого дополнительного

необходимого ингредиента из его раствора, предварительно подвергнутого стерилизующей фильтрации.

Введение ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции этих соединений может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти методы включают пероральные пути введения, интрадуоденальные пути введения, парентеральные инъекции (включая внутривенные, внутриартериальные, подкожные, внутримышечные, внутрисосудистые, интраперитонеальные или инфузионные), местное введение (например, трансдермальное введение), ректальное введение, местную доставку с помощью катетера или стента, или ингаляцию. Соединения также можно вводить интраадипозально или интратекально.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, вводят путем интравитреальной инъекции.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, вводят путем интраокулярной инъекции.

Примерные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При необходимости такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены.

В описании также представлены наборы. Наборы включают фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, либо отдельно, либо в комбинации в подходящей упаковке, и письменный материал, который может включать инструкции по применению, обсуждение клинических исследований и перечисление побочных эффектов. Такие наборы могут также включать информацию, такую как ссылки на научную литературу, материалы для вложения в упаковку, результаты клинических испытаний и/или краткие описания этого и т.п., которые указывают или устанавливают активность и/или преимущества композиции и/или которые описывают дозировку, введение, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, или другую информацию, полезную для поставщика медицинских услуг. Такая информация может быть основана на результатах различных исследований, например, исследований с использованием экспериментальных животных на моделях *in vivo* и исследований, основанных на клинических испытаниях на людях. Набор может дополнительно содержать другой активный фармацевтический ингредиент. Подходящая

упаковка и дополнительные изделия для использования (например, мерный стаканчик для жидких препаратов, обертка из фольги для минимизации воздействия воздуха и т.п.) известны в данной области техники и могут быть включены в набор. Наборы, описанные в настоящей заявке, могут предоставляться, продаваться и/или рекламироваться поставщикам медицинских услуг, включая врачей, медсестер, фармацевтов, должностных лиц, занимающихся формулярами, и т.п. Наборы также могут, в отдельных вариантах осуществления, продаваться непосредственно потребителю. В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает набор из фармацевтической композиции, содержащий ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, для использования при лечении офтальмологического заболевания, описанного в настоящей заявке.

Дозировки и режимы дозирования

Количество вводимого ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли будет зависеть от человека, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединений и усмотрения назначающего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне примерно от 0,001 до 100 мг на кг массы тела в сутки, таком как примерно от 1 до 35 мг/кг/сутки, в однократных или разделенных дозах. Для человека с массой тела 70 кг это составило бы примерно от 0,05 до 7 г/сутки, например, от 0,05 до 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут применяться еще большие дозы, не вызывая какого-либо вредного побочного эффекта - например, путем разделения таких больших доз на несколько небольших доз для приема в течение дня.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в однократной дозе. Как правило, такое введение осуществляют путем инъекции - например, внутривенной инъекции или интравитреальной инъекции, чтобы быстро ввести агенты. Однако при необходимости могут быть использованы и другие способы. Однократная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли также может быть использована для лечения острого состояния.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в многократных дозах для лечения офтальмологического заболевания. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в многократных дозах. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в многократных дозах путем инъекции - например, внутривенной инъекции или интравитреальной инъекции. В

одном варианте осуществления дозирование может быть однократным, двукратным, трехкратным, четырехкратным, пятикратным, шестикратным или более чем шестикратным в день. В одном варианте осуществления дозировка может быть выбрана из группы, состоящей из одного раза в день, двух раз в день, трех раз в день, четырех раз в день, пяти раз в день, шести раз в день, одного раза через день, одного раза в неделю, двух раз в неделю, трех раз в неделю, четырех раз в неделю, одного раза в две недели и одного раза в месяц. В других вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят примерно от одного раза в день до шести раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день, в то время как в других вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день, а в других вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в неделю, включая каждый понедельник, среду и пятницу.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК, вводят путем интравитреальной или интраокулярной инъекции человеческому субъекту один раз в месяц, один раз в два месяца, один раз в три месяца, один раз в четыре месяца, один раз в пять месяцев, один раз в шесть месяцев или один раз в год. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК, вводят путем интравитреальной или интраокулярной инъекции человеческому субъекту один раз в месяц в течение двух, трех, четырех или пяти месяцев с последующим введением раз в два месяца.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК, вводят человеку местно один раз в день, два раза в день, три раза в день, один раз в два дня, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, один раз в две недели или раз в месяц.

Введение ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или более дней. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят менее чем 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, или 1 день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение примерно 14 дней, примерно 21 дня, примерно 28

дней, примерно 35 дней, примерно 42 дней, примерно 49 дней или примерно 56 дней. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят хронически на постоянной основе - например, для лечения хронических эффектов. В другом варианте осуществления введение ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли продолжают менее примерно 7 дней. В еще одном варианте осуществления введение продолжают более примерно 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев или одного года. В некоторых вариантах осуществления введение продолжают более примерно одного года, двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет. В некоторых вариантах осуществления достигается непрерывное дозирование и поддерживается до тех пор, пока это необходимо.

В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне примерно от 1 мг до 500 мг, примерно от 10 мг до 300 мг, примерно от 20 мг до 250 мг, примерно от 25 мг до 200 мг, примерно от 10 мг до 200 мг, примерно от 20 мг до 150 мг, примерно от 30 мг до 120 мг, примерно от 10 мг до 90 мг, примерно от 20 мг до 80 мг, примерно от 30 мг до 70 мг, примерно от 40 мг до 60 мг, примерно от 45 мг до 55 мг, примерно от 48 мг до 52 мг, примерно от 50 мг до 150 мг, примерно от 60 мг до 140 мг, примерно от 70 мг до 130 мг, примерно от 80 мг до 120 мг, примерно от 90 мг до 110 мг, примерно от 95 мг до 105 мг, примерно от 150 мг до 250 мг, примерно от 160 мг до 240 мг, примерно от 170 мг до 230 мг, примерно от 180 мг до 220 мг, примерно от 190 мг до 210 мг, примерно от 195 мг до 205 мг или примерно от 198 до 202 мг. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 15 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 50 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 180 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг, примерно 480 мг или примерно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли составляет 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг и 480 мг.

В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне примерно от 0,01 мг/кг до 4,3

мг/кг, примерно от 0,15 мг/кг до 3,6 мг/кг, примерно от 0,3 мг/кг до 3,2 мг/кг, примерно от 0,35 мг/кг до 2,85 мг/кг, примерно от 0,15 мг/кг до 2,85 мг/кг, примерно от 0,3 мг до 2,15 мг/кг, примерно от 0,45 мг/кг до 1,7 мг/кг, примерно от 0,15 мг/кг до 1,3 мг/кг, примерно от 0,3 мг/кг до 1,15 мг/кг, примерно от 0,45 мг/кг до 1 мг/кг, примерно от 0,55 мг/кг до 0,85 мг/кг, примерно от 0,65 мг/кг до 0,8 мг/кг, примерно от 0,7 мг/кг до 0,75 мг/кг, примерно от 0,7 мг/кг до 2,15 мг/кг, примерно от 0,85 мг/кг до 2 мг/кг, примерно от 1 мг/кг до 1,85 мг/кг, примерно от 1,15 мг/кг до 1,7 мг/кг, примерно от 1,3 мг/кг до 1,6 мг/кг, примерно от 1,35 мг/кг до 1,5 мг/кг, примерно от 2,15 мг/кг до 3,6 мг/кг, примерно от 2,3 мг/кг до 3,4 мг/кг, примерно от 2,4 мг/кг до 3,3 мг/кг, примерно от 2,6 мг/кг до 3,15 мг/кг, примерно от 2,7 мг/кг до 3 мг/кг, примерно от 2,8 мг/кг до 3 мг/кг или примерно от 2,85 мг/кг до 2,95 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,35 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 1,4 мг/кг, примерно 1,8 мг/кг, примерно 2,1 мг/кг, примерно 2,5 мг/кг, примерно 2,85 мг/кг, примерно 3,2 мг/кг или примерно 3,6 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозировке от 10 до 500 мг два раза в сутки, включая дозировку 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг и 480 мг два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозировке от 10 до 500 мг один раз в сутки, включая дозировку 15 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 75 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 175 мг, 180 мг, 200 мг, 225 мг, 240 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 360 мг, 375 мг и 480 мг один раз в сутки.

Эффективное количество ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли может быть введено либо в однократной дозе, либо в многократных дозах любым из общепринятых способов введения агентов, имеющих сходные полезные эффекты, включая буккальный, сублингвальный и трансдермальный пути, путем интраартериальной инъекции, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно или перорально.

В некоторых вариантах осуществления используемый способ доставки представляет собой интраокулярную инъекцию, прямую инъекцию в данный отдел глаза, такой как стекловидное тело, роговица или сетчатка, наложение пластыря на глаз, прямое нанесение мази, спрея или жидкости для инстилляции в глаз, или внутриглазного

имплантата. В одном варианте осуществления способом доставки является интравитреальная инъекция.

В некоторых вариантах осуществления используемый способ доставки представляет собой местное введение в глаз нуждающегося в этом человека, интраокулярную инъекцию в глаз нуждающегося в этом человека, интравитреальную инъекцию в глаз нуждающегося в этом человека, периокулярное введение нуждающемуся в этом человеку, пероральное введение человеку, нуждающемуся в этом, внутривенную инъекцию человеку, нуждающемуся в этом, или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, вводят путем инъекции в дозировке примерно 0,001 мг/мл, примерно 0,005 мг/мл, примерно 0,01 мг/мл, примерно 0,02 мг/мл, примерно 0,03 мг/мл, примерно 0,04 мг/мл, примерно 0,05 мг/мл, примерно 0,06 мг/мл, примерно 0,07 мг/мл, примерно 0,08 мг/мл, примерно 0,09 мг/мл, примерно 0,1 мг/мл, примерно 0,2 мг/мл, примерно 0,3 мг/мл, примерно 0,4 мг/мл, примерно 0,5 мг/мл, примерно 0,6 мг/мл, примерно 0,7 мг/мл, примерно 0,8 мг/мл, примерно 0,9 мг/мл, примерно 1 мг/мл, примерно 1,1 мг/мл, примерно 1,2 мг/мл, примерно 1,3 мг/мл, примерно 1,4 мг/мл, примерно 1,5 мг/мл, примерно 1,6 мг/мл, примерно 1,7 мг/мл, примерно 1,8 мг/мл, примерно 1,9 мг/мл, примерно 2,0 мг/мл, примерно 2,1 мг/мл, примерно 2,2 мг/мл, примерно 2,3 мг/мл, примерно 2,4 мг/мл, примерно 2,5 мг/мл, примерно 2,6 мг/мл, примерно 2,7 мг/мл, примерно 2,8 мг/мл, примерно 2,9 мг/мл, примерно 3,0 мг/мл, примерно 3,1 мг/мл, примерно 3,2 мг/мл, примерно 3,3 мг/мл, примерно 3,4 мг/мл, примерно 3,5 мг/мл, примерно 3,6 мг/мл, примерно 3,7 мг/мл, примерно 3,8 мг/мл, примерно 3,9 мг/мл, примерно 4,0 мг/мл, примерно 4,1 мг/мл, примерно 4,2 мг/мл, примерно 4,3 мг/мл, примерно 4,4 мг/мл, примерно 4,5 мг/мл, примерно 4,6 мг/мл, примерно 4,7 мг/мл, примерно 4,8 мг/мл, примерно 4,9 мг/мл, примерно 5,0 мг/мл, примерно 5,1 мг/мл, примерно 5,2 мг/мл, примерно 5,3 мг/мл, примерно 5,4 мг/мл, примерно 5,5 мг/мл, примерно 5,6 мг/мл, примерно 5,7 мг/мл, примерно 5,8 мг/мл, примерно 5,9 мг/мл, примерно 6,0 мг/мл, примерно 6,1 мг/мл, примерно 6,2 мг/мл, примерно 6,3 мг/мл, примерно 6,4 мг/мл, примерно 6,5 мг/мл, примерно 6,6 мг/мл, примерно 6,7 мг/мл, примерно 6,8 мг/мл, примерно 6,9 мг/мл, примерно 7,0 мг/мл, примерно 7,1 мг/мл, примерно 7,2 мг/мл, примерно 7,3 мг/мл, примерно 7,4 мг/мл, примерно 7,5 мг/мл, примерно 7,6 мг/мл, примерно 7,7 мг/мл, примерно 7,8 мг/мл, примерно 7,9 мг/мл, примерно 8,0 мг/мл, примерно 8,1 мг/мл, примерно 8,2 мг/мл, примерно 8,3 мг/мл, примерно 8,4 мг/мл, примерно 8,5 мг/мл, примерно 8,6 мг/мл, примерно 8,7 мг/мл, примерно 8,8 мг/мл, примерно 8,9 мг/мл,

примерно 9 мг/мл, примерно 9,1 мг/мл, примерно 9,2 мг/мл, примерно 9,3 мг/мл, примерно 9,4 мг/мл, примерно 9,5 мг/мл, примерно 9,6 мг/мл, примерно 9,7 мг/мл, примерно 9,8 мг/мл, примерно 9,9 мг/мл, примерно 10 мг/мл, примерно 10,5 мг/мл, примерно 11 мг/мл, примерно 11,5 мг/мл, примерно 12 мг/мл, примерно 12,5 мг/мл, примерно 13 мг/мл, примерно 13,5 мг/мл, примерно 14 мг/мл, примерно 14,5 мг/мл, примерно 15 мг/мл, примерно 16 мг/мл, примерно 17 мг/мл, примерно 18 мг/мл, примерно 19 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 21 мг/мл, примерно 22 мг/мл, примерно 23 мг/мл, примерно 24 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 26 мг/мл, примерно 27 мг/мл, примерно 28 мг/мл, примерно 29 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 31 мг/мл, примерно 32 мг/мл, примерно 33 мг/мл, примерно 34 мг/мл, примерно 35 мг/мл, примерно 36 мг/мл, примерно 37 мг/мл, примерно 38 мг/мл, примерно 39 мг/мл, примерно 40 мг/мл, примерно 41 мг/мл, примерно 42 мг/мл, примерно 43 мг/мл, примерно 44 мг/мл, примерно 45 мг/мл, примерно 46 мг/мл, примерно 47 мг/мл, примерно 48 мг/мл, примерно 49 мг/мл или примерно 50 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, вводят путем инъекции в объеме примерно 0,01 мл, примерно 0,02 мл, примерно 0,03 мл, примерно 0,04 мл, примерно 0,05 мл, примерно 0,06 мл, примерно 0,07 мл, примерно 0,08 мл, примерно 0,09 мл, примерно 0,1 мл, примерно 0,15 мл, примерно 0,2 мл, примерно 0,25 мл, примерно 0,30 мл, примерно 0,35 мл, примерно 0,40 мл, примерно 0,45 мл, примерно 0,5 мл, примерно 0,55 мл, примерно 0,60 мл, примерно 0,65 мл, примерно 0,70 мл, примерно 0,75 мл, примерно 0,80 мл, примерно 0,85 мл, примерно 0,90 мл, примерно 0,95 мл, примерно 1,0 мл, примерно 1,1 мл, примерно 1,2 мл, примерно 1,3 мл, примерно 1,4 мл, примерно 1,5 мл, примерно 1,6 мл, примерно 1,7 мл, примерно 1,8 мл, примерно 1,9 мл, примерно 2,0 мл, примерно 2,5 мл, примерно 3,0 мл, примерно 3,5 мл, примерно 4,0 мл, примерно 4,5 мл, примерно 5,0 мл, примерно 5,5 мл, примерно 6,0 мл, примерно 6,5 мл, примерно 7,0 мл, примерно 7,5 мл, примерно 8,0 мл, примерно 8,5 мл, примерно 9,0 мл, примерно 9,5 мл, примерно 10,0 мл, примерно 15,0 мл, примерно 20,0 мл, примерно 25,0 мл, примерно 30,0 мл, примерно 35,0 мл, примерно 40,0 мл, примерно 45,0 мл или примерно 50,0 мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, вводят путем интравитреальной или интраокулярной инъекции в объеме примерно 0,001 мл, примерно 0,005 мл, примерно 0,010 мл, примерно 0,015 мл, примерно 0,020 мл, примерно 0,025 мл, примерно 0,030 мл, примерно 0,035 мл, примерно 0,040 мл, примерно 0,045 мл, примерно 0,05 мл, примерно 0,055 мл, примерно 0,06 мл, примерно 0,065 мл, примерно 0,07 мл,

примерно 0,075 мл, примерно 0,08 мл, примерно 0,085 мл, примерно 0,09 мл, примерно 0,095 мл или примерно 0,1 мл.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемая соль вводят субъекту периодически, что известно как прерывистое введение. Под «периодическим введением» подразумевается период введения терапевтически эффективной дозы ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли, за которым следует период прекращения приема, за которым затем следует другой период введения и так далее. В каждый период введения частоту дозирования можно независимо выбирать из трех раз в день, двух раз в день, одного раза в день, одного раза в неделю, двух раз в неделю, трех раз в неделю, четырех раз в неделю, пяти раз в неделю или шести раз в неделю для местного введения в глаз, или одного раза в месяц для интравитреальной или интраокулярной инъекции в глаз.

Под «периодом перерыва», или «периодом прекращения приема», или «периодом отдыха» подразумевается промежуток времени при прекращении введения ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли. Период прекращения приема может быть длиннее или короче периода приема препарата или совпадать с периодом приема препарата. В течение периода прекращения приема могут вводиться другие терапевтические средства, отличные от ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, вводят человеку, нуждающемуся в этом, путем интравитреальной или интраокулярной инъекции для лечения офтальмологического заболевания в течение первого периода введения, затем следует период прекращения приема, затем следует второй период введения и так далее, где офтальмологическое заболевание включает воспаление глаза, болезнь сухого глаза (включая болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (включая инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, вводят местно человеку, нуждающемуся в ней, для лечения офтальмологического заболевания, в течение первого

периода введения, затем следует период прекращения приема, затем следует второй период введения и так далее, где офтальмологическое заболевание включает воспаление глаза, болезнь сухого глаза (включая болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости, болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью и смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью), увеит (включая инфекционный увеит, неинфекционный увеит, передний увеит, промежуточный увеит, задний увеит и панувеит), послеоперационное воспаление глаза, трансплантацию роговицы, глазную реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), аллергию, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и инфекционный конъюнктивит.

Для местного введения в глаз первый период введения, второй период введения и период прекращения независимо выбирают из группы, состоящей из более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 дней, одного месяца, пяти недель, шести недель, семи недель, двух месяцев, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, трех месяцев, тринадцати недель, четырнадцати недель, пятнадцати недель, четырех месяцев и более дней, когда ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту три раза в день, два раза в день, один раз в день, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или один раз в месяц. В одном варианте осуществления первый период введения имеет ту же продолжительность, что и второй период введения. В одном варианте осуществления первый период введения короче, чем второй период введения. В одном варианте осуществления первый период введения является более продолжительным, чем второй период введения. В одном варианте осуществления первый период введения и второй период введения составляют примерно одну неделю, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период прекращения приема составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период введения и второй период введения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период прекращения приема составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период введения и второй период введения составляют примерно три недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период прекращения приема составляет примерно две недели. В одном варианте осуществления первый период введения и второй период введения составляют примерно четыре недели, в течение которых субъекту ежедневно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период прекращения приема составляет примерно

две недели. В одном варианте осуществления первый период введения и второй период введения составляют примерно четыре недели, в течение которых субъекту еженедельно вводят ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль; а период прекращения приема составляет примерно две недели.

Для интравитреальной или интраокулярной инъекции в глаз первый период введения, второй период введения и период прекращения независимо выбирают из группы, состоящей из одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев и года, в течение которых фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль, вводят субъекту один раз в месяц, один раз в два месяца, один раз в три месяца, один раз в четыре месяца, один раз в пять месяцев, один раз в шесть месяцев или один раз в год. В одном варианте осуществления первый период введения имеет ту же продолжительность, что и второй период введения. В одном варианте осуществления первый период введения короче, чем второй период введения. В одном варианте осуществления первый период введения является более длительным, чем второй период введения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения офтальмологического заболевания у человеческого субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение человеческому субъекту количества соединения-ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК), эффективного для лечения офтальмологического заболевания у человеческого субъекта.

2. Способ по п. 1, в котором соединением-ингибитором ВТК является 1-(4-(((6-амино-5-(4-феноксифенил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-фторопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Способ по п. 1, в котором введение соединения-ингибитора ВТК уменьшает воспаление в глазу человеческого субъекта.

4. Способ по п. 2, в котором введение соединения-ингибитора ВТК уменьшает воспаление в глазу человеческого субъекта.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическим заболеванием является воспаление глаза.

6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание выбрано из болезни сухого глаза, увеита, послеоперационного воспаления глаза, трансплантации роговицы, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в глазу, аллергии, аллергического конъюнктивита, неаллергического конъюнктивита или инфекционного конъюнктивита.

7. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическим заболеванием является болезнь сухого глаза.

8. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости.

9. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой болезнь сухого глаза с повышенной испаряемостью.

10. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой смешанную болезнь сухого глаза с дефицитом жидкости и повышенной испаряемостью.

11. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой увеит.

12. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой инфекционный увеит.

13. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой неинфекционный увеит.

14. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой передний увеит.

15. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой промежуточный увеит.

16. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой задний увеит.

17. Способ по любому из пп. 1-4, в котором офтальмологическое заболевание представляет собой панувеит.

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором введение включает местное введение в глаз человеческого субъекта.

19. Способ по любому из пп. 1-17, в котором введение включает интраокулярную инъекцию в глаз человеческого субъекта.

20. Способ по любому из пп. 1-17, в котором введение включает интравитреальную инъекцию в глаз человеческого субъекта.

21. Способ по любому из пп. 1-17, в котором введение включает периокулярное введение человеческому субъекту.

22. Способ по любому из пп. 1-17, в котором введение включает пероральное введение человеческому субъекту.

23. Способ по любому из пп. 1-17, в котором введение включает внутривенную инъекцию человеческому субъекту.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение вводят в виде наночастиц, содержащих соединение.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение находится в лекарственной форме, выбранной из раствора, суспензии, эмульсии, микроэмульсии, мази, геля, гидрогеля, устройства для доставки лекарственного средства, таблетки или капсулы.

26. Способ по п. 25, в котором устройство для доставки лекарственного средства представляет собой глазной вкладыш для замедленного высвобождения соединения-ингибитора ВТК.

27. Способ по п. 25, в котором лекарственная форма представляет собой форму с замедленным высвобождением, форму с пролонгированным высвобождением, форму с контролируемым высвобождением или их комбинацию.

28. Способ по п. 27, в котором лекарственная форма с замедленным высвобождением, пролонгированным высвобождением или контролируемым высвобождением содержит пэгилированный ингибитор ВТК.

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение вводят в виде частиц, которые самоагрегируются в депо при введении.

30. Способ по п. 29, в котором частицы дополнительно содержат полимер.

31. Способ по п. 30, в котором полимер выбран из группы, состоящей из хитозана, желатина, альгината натрия, альбумина, поли-L-лактида (PLLA), поли(молочной кислоты) (PLA), поли(гликолевой кислоты) (PGA), поли(молочной-ко-гликолевой кислоты) (PLGA), поликапролактона, поли(лактид-ко-капролактона), поли(метилметакрилатов), полоксамерв, поли(этиленгликоля) (PEG), PEG-PLLA, PEG-PLGA, поли(метилвинилового эфира/малеинового ангидрида), целлюлозы ацетата фталата, и их комбинаций.

32. Способ по п. 30, в котором полимером является поли(молочная-ко-гликолевая кислота) (PLGA), PEG-PLGA или их комбинация.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором Т-клетки в глазу человеческого субъекта сверхэкспрессируют антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов (LFA-1).

34. Способ по п. 33, в котором введение соединения снижает экспрессию LFA-1.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение ингибирует молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) в глазу человеческого субъекта.

36. Способ по п. 35, в котором ICAM-1 присутствует на антигенпрезентирующих клетках (АПК) в глазу человеческого субъекта.

37. Способ по п. 35, в котором ICAM-1 присутствует на эндотелиальных клетках сосудов в глазу человеческого субъекта.

38. Способ по п. 35, в котором ICAM-1 присутствует на эпителиальных клетках роговицы в глазу человеческого субъекта.

39. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором введение соединения снижает уровни воспалительных цитокинов.

40. Способ по п. 39, в котором воспалительные цитокины выбраны из IL-1 β , IL-6, INF- γ , TNF- α или их комбинации.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором введение соединения уменьшает количество АПК на поверхности глаза, созревание АПК или и то, и другое.

42. Способ по п. 41, в котором АПК представляют собой моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-клетки или их комбинации.

43. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором человеческий субъект имеет маркер офтальмологического заболевания.

44. Способ по п. 43, в котором маркером являются повышенные воспалительные цитокины, повышенные хемокины, повышенные матриксные металлопротеиназы (ММП),

повышенный toll-подобный рецептор 2 (TLR2), повышенный ядерный фактор-каппа В (NF-κB), повышенный фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) или их комбинации.

45. Способ по п. 44, в котором воспалительные цитокины выбраны из IL-1β, IL-6, INF-γ, TNF-α или их комбинации.

46. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором человеческий субъект имеет аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание в дополнение к офтальмологическому заболеванию.

47. Способ по п. 46, в котором аутоиммунным заболеванием или воспалительным заболеванием является ревматоидный артрит, синдром Шегрена, болезнь Фогта-Коянаги-Харады (VKH), юношеский идиопатический артрит, болезнь Бехчета, системный саркоидоз, спондилоартропатия (такая как спондилоартропатия, ассоциированная с HLA-B27), синдром Блау или IgG4-зависимое заболевание (IgG4-RD).

48. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором введение осуществляют с частотой три раза в день, два раза в день, один раз в день, через день, три раза в неделю, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, два раза в месяц, раз в месяц, один раз в два месяца или один раз в три месяца.

49. Способ снижения иммунного ответа у человеческого субъекта, страдающего офтальмологическим заболеванием, включающий введение человеческому субъекту количества соединения-ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК), эффективного для снижения иммунного ответа у человеческого субъекта.

50. Способ по п. 49, в котором иммунный ответ представляет собой врожденный иммунный ответ, адаптивный иммунный ответ или и то, и другое.