

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393456** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.02.26**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.06.07**

(51) Int. Cl. *A61K 31/4152* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)  
*A61M 1/00* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)

---

(54) **СОЕДИНЕНИЕ, ПРИНАДЛЕЖАЩЕЕ К ПИРАЗОЛОНОВОМУ КЛАССУ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕТЧАТКИ**

---

(31) **102021000015095**

(32) **2021.06.09**

(33) **IT**

(86) **PCT/IB2022/055275**

(87) **WO 2022/259132 2022.12.15**

(71) Заявитель:  
**ФЛОНЕКСТ С.Р.Л. (IT)**

(72) Изобретатель:  
**Джеппетти Пьеранджело, Нассини  
Ромина, Де Логу Франческо (IT)**

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, принадлежащим к пиразолоновому классу, для применения в предотвращении и/или лечении дегенеративных заболеваний сетчатки, в частности в предотвращении и/или лечении дегенерации желтого пятна. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, предпочтительно местной офтальмической композиции, для применения в предотвращении и/или лечении дегенеративных заболеваний сетчатки, предпочтительно дегенерации желтого пятна.

**A1**

**202393456**

**202393456**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 580183EA/019

### СОЕДИНЕНИЕ, ПРИНАДЛЕЖАЩЕЕ К ПИРАЗОЛОНОВОМУ КЛАССУ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕТЧАТКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям, принадлежащим к пиразолоновому классу для применения в предотвращении и/или лечении дегенеративных заболеваний сетчатки, в частности в предотвращении и/или лечении дегенерации желтого пятна.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение принадлежащее к пиразолоновому классу, предпочтительно местной офтальмической композиции, для применения в предотвращении и/или лечении дегенеративных заболеваний сетчатки, предпочтительно дегенерации желтого пятна.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сетчатка представляет собой прозрачную светочувствительную структуру, расположенную на глазном дне. Центральная область сетчатки, называемая макулой, содержит многочисленные фоторецепторы, называемые колбочками, которые представляют собой светочувствительные клетки, отвечающие за центральное и цветовое зрение. Периферическая область сетчатки, окружающая макулу, содержит фоторецепторы, называемые палочками, которые реагируют на более низкий уровень освещенности, но не чувствительны к цветам. Палочки фактически позволяют видеть в условиях низкой освещенности, но не позволяют воспринимать цвета.

Сетчатка может поражаться различными типами патологий, которые, в зависимости от пораженной области сетчатки, могут иметь серьезные последствия для зрения.

Некоторые заболевания, поражающие сетчатку, могут быть связаны с дегенеративными заболеваниями и могут серьезно ухудшить зрение и привести к слепоте.

Дегенерация желтого пятна представляет собой возрастное мультифакториальное заболевание, поражающее желтое пятно. Она представляет собой прогрессирующее заболевание и является основной причиной необратимой слепоты у взрослых старше 50 лет. Распространенность данного заболевания составляет от 8,5% до 11% в возрастной группе 65-74 лет и 27% в возрасте старше 75 лет. Таким образом, данное заболевание связано со старением и, следовательно, ему суждено оказывать все более широкое воздействие на население мира из-за возросшей средней продолжительности жизни.

Известны две различные формы возрастной дегенерации желтого пятна: сухая форма (неэкссудативная или атрофическая) и влажная форма (экссудативная или неоваскулярная).

Все возрастные дегенерации желтого пятна начинаются с сухой формы и приблизительно 15% из них затем переходят во влажную форму.

Сухая форма возрастной дегенерации желтого пятна вызывает изменения

пигментного эпителия сетчатки, обычно видимые в виде темных точечных участков. Пигментный эпителий сетчатки играет решающую роль в поддержании здоровья и хорошего функционирования палочек и колбочек. Накопление продуктов жизнедеятельности колбочек и палочек может привести к образованию друз, видимых в виде желтых пятен, которые характеризуют начальную фазу возрастной дегенерации желтого пятна.

Сухая форма характеризуется прогрессирующим истончением центральной части сетчатки, которая плохо питается капиллярами и атрофируется, что приводит к образованию атрофического поражения в макулярной области. Участки хориоретинальной атрофии (называемые географической атрофией) возникают в более запущенных случаях сухой формы возрастной дегенерации желтого пятна. Долгосрочным последствием этого медленного дегенеративного процесса является нарушение функциональности макулы, которая больше не может должным образом собирать световые импульсы. У большинства пациентов сохраняется достаточная способность зрения для чтения и вождения. Области центральной слепоты (скотомы) обычно возникают на поздних стадиях заболевания и иногда могут приобретать тяжелые формы. Симптомы обычно двусторонние.

Влажная дегенерация желтого пятна, с другой стороны, характеризуется ростом аномальных кровеносных сосудов из сосудистой оболочки в соответствии с макулой (хориоидальная неоваскуляризация). Очаговый макулярный отек или кровоизлияние могут привести к увеличению макулярной области или вызвать локализованную отслойку пигментного эпителия сетчатки. Наконец, невылеченная неоваскуляризация приводит к образованию субмакулярного дискообразного рубца.

В общем, влажная дегенерация желтого пятна, более агрессивная, чем сухая форма, может вызвать быструю и тяжелую потерю центрального зрения, вызванную рубцеванием кровеносных сосудов.

У пациентов с влажной формой возрастной дегенерации желтого пятна наблюдается быстрая потеря зрительных функций, обычно в течение нескольких дней или недель. Первым симптомом обычно является искажение зрения, характеризующееся наличием скотом или метаморфопсии (искривление прямых линий) вследствие образования новых сосудов вблизи или в центре макулы. Эти вновь образованные кровеносные сосуды происходят почти исключительно из сосудистой оболочки (хориоидальная неоваскуляризация) и вызывают образование фиброваскулярного рубца, разрушающего центральную часть сетчатки. Влажная дегенерация желтого пятна обычно поражает один глаз, поэтому симптомы дегенерации желтого пятна часто односторонние.

Хотя периферическое зрение и цветовое зрение обычно не страдают, пациент может стать юридически слепым (острота зрения  $<20/200$ ) на стороне пораженного глаза, если не лечить возрастную дегенерацию желтого пятна.

Большинство доступных терапий направлено на предотвращение или лечение влажной формы неоваскулярной дегенерации желтого пятна.

Однако, на сегодняшний день до сих пор не существует устоявшегося подхода к лечению сухой формы.

Пациенты с обширными друзами, изменениями пигментации и/или географической атрофией могут снизить риск развития прогрессирующей возрастной дегенерации желтого пятна на 25%, принимая антиоксидантные и минеральные витаминные добавки, которые обычно включают по меньшей мере лютеин или другие витамины, а иногда и цинк или другие питательные вещества. В последнее время жирные кислоты омега-3 стали назначаться пациентам, страдающим сухой формой возрастной дегенерации желтого пятна, и их включают вместе с антиоксидантами в число пищевых добавок, представленных на рынке.

Пациентам с односторонней влажной формой возрастной дегенерации желтого пятна следует ежедневно принимать пищевые добавки, рекомендованные при сухой форме, чтобы снизить риск потери зрения на другом глазу.

Другие неразрешающиеся или иным образом инвазивные типы лечения, применяемые при влажной форме, включают, например, лазерно-индуцированную термофотокоагуляцию, фотодинамическую терапию, транспупиллярную термотерапию, субретинальную хирургию и хирургию макулярной транслокации.

Предпочитаемое фармакологическое лечение при влажной форме макулопатии включает периодическое введение путем интравитреальной инъекции антагонистов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF), таких как ранибизумаб, бевацизумаб или афлиберцепт. В среднем в первый год лечения делают 6-7 интравитреальных инъекций.

Кроме того, кортикостероиды, такие как триамцинолон, также можно вводить вместе с анти-VEGF лекарственными средствами, опять же путем внутриглазной инъекции.

Однако интравитреальный способ введения, принятый для большинства доступных на сегодняшний день терапий, влечет за собой ряд побочных эффектов. Фактически, интравитреальная инъекция представляет собой инвазивный путь введения, который может привести к повышению внутриглазного давления, головной боли, витриту (воспалению глаза), отслойке стекловидного тела, кровоизлиянию в сетчатку (кровоотечению из задней части глаза), нарушениям зрения и болям в глазах. Наиболее опасным осложнением является септический эндофтальмит, серьезная внутриглазная воспалительная патология, обусловленная инфицированием полости стекловидного тела, которая хотя и встречается нечасто (около 1/1000), но может привести не только к боли и покраснению, но и к гораздо более серьезным последствиям, таким как потеря зрения вплоть до полной слепоты. Следует также помнить, что риск может накапливаться в случае повторных инъекций.

Таким образом, очевидно, что для долговременного лечения возрастной дегенерации желтого пятна необходимо обеспечить новые, неинвазивные способы лечения, которые обеспечат предотвращение и/или длительное лечение без побочных эффектов, связанных со способом введения.

## СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Заявитель обратился к проблеме разработки новой терапии для профилактики и/или длительного лечения дегенеративных патологий сетчатки, в частности дегенерации желтого пятна, которая не имеет недостатков и побочных эффектов существующих способов лечения, в частности способов лечения, требующих интравитреального введения, и, возможно, обладает равной или большей эффективностью.

Заявитель неожиданно обнаружил, что новая терапия, основанная на введении соединений, принадлежащих к пиразолоновому классу, может быть пригодна для предотвращения и лечения дегенеративных патологий сетчатки, таких как дегенерация желтого пятна.

Следовательно, первый аспект настоящего изобретения представляет собой соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки и миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии.

Заявитель успешно обнаружил, что среди соединений, принадлежащих к пиразолоновому классу, дипирон и пропифеназон являются особенно эффективными в предотвращении и/или лечении дегенерации желтого пятна.

В частности, заявитель отметил, что соединения, принадлежащие к пиразолоновому классу, такие как дипирон и пропифеназон, позволяют предотвращать и/или лечить обе формы дегенерации желтого пятна, а именно сухую старческую дегенерацию желтого пятна и влажную старческую дегенерацию желтого пятна.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии, предпочтительно дегенерация желтого пятна.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению представляет собой местную офтальмическую офтальмическую композицию.

Следующий аспект настоящего изобретения представляет собой набор, содержащий местную глазную офтальмическую композицию, содержащий ее контейнер и дозатор, где указанная композиция предназначена для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки,

выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии, предпочтительно дегенерация желтого пятна.

Предпочтительно, местная офтальмическая композиция в указанном наборе представляет собой водный раствор.

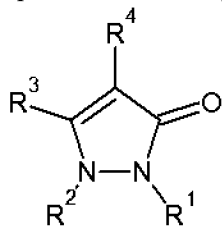
Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ предотвращения и/или лечения дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии, который включает введение пациенту по меньшей мере одного соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу, и/или офтальмической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, для применения согласно настоящему изобретению.

Последний аспект настоящего изобретения представляет собой комбинацию по меньшей мере одного соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу, и анти-VEGF лекарственного средства и/или кортикостероидного лекарственного средства для одновременного, раздельного или последовательного применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии, предпочтительно дегенерация желтого пятна в обеих формах.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один аспект настоящего изобретения представляет собой соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки. В частности, соединения согласно настоящему изобретению оказались пригодными в предотвращении и/или лечении дегенерации желтого пятна.

Пиразолонны для применения согласно настоящему изобретению представляют собой производные пиразола, представленные следующей общей формулой (I):



(I)

где

R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C6 алкила, арила, необязательно замещенного OH, C1-C6 алкокси, линейным или разветвленным C1-C6 алкилом или галогеном;

R3 выбран из линейного или разветвленного C1-C6 алкила и OH;

R4 выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8 алкила, линейного или разветвленного C2-C8 алкенила, группы - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-CO-линейного или разветвленного C1-C6 алкила, аминогруппы, моно или дизамещенной линейным или разветвленным C1-C6 алкилом или группой -(CH<sub>2</sub>)<sub>(1-3)</sub>-SO<sub>3</sub>H и их комбинациями, -NHCO-арила или -NHCO-гетероарильной группы, и его фармацевтически приемлемые соли.

В настоящем описании, термин алкилен указывает на углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну углеродную двойную связь.

Предпочтительные пиразолоны для применения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (I), в которых

R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C3 алкила, фенила, необязательно замещенного OH;

R3 выбран из линейного или разветвленного C1-C3 алкила и OH;

R4 выбран из H, линейного или разветвленного C1-C6 алкила, линейного или разветвленного C2-C6 алкенила, группы - (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>-CO-линейного или разветвленного C1-C4 алкила, аминогруппы, моно или дизамещенной линейным или разветвленным C1-C3 алкилом, группой -(CH<sub>2</sub>)<sub>(1-2)</sub>-SO<sub>3</sub>H и их комбинациями, -NHCO-азотированной гетероарильной группы, и их фармацевтически приемлемые соли.

В предпочтительном варианте осуществления, пиразолоны для применения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (I), в которой

R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C3 алкила, фенила, необязательно замещенного OH;

R3 представляет собой линейный или разветвленный C1-C3 алкил;

R4 выбран из H, линейного или разветвленного C1-C6 алкила, линейного или разветвленного C2-C6 алкенила, группы - (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>-CO-линейного или разветвленного C1-C4 алкила, аминогруппы, моно или дизамещенной линейным или разветвленным C1-C3 алкилом, группой -(CH<sub>2</sub>)<sub>(1-2)</sub>-SO<sub>3</sub>H и их комбинациями, -NHCO-азотированной гетероарильной группы, и их фармацевтически приемлемые соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей представляют собой соли, полученные добавлением кислоты или основания к пиразолону формулы (I), способному образовывать кислотные или основные соли своими основными группами, например, амином, сульфоновыми или кетоеноловыми кислотами и подобными.

Фармакологически приемлемые соли присоединения кислот можно получить с неорганическими кислотами, например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой подобные, или с органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота,

пропионовая кислота, гликолевая кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, сульфосалициловая кислота и подобные.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований можно получить с неорганическими основаниями, такие как соли аммония и соли фармацевтически приемлемых металлов I-XII столбцов периодической таблицы, таких как натрий, калий, кальций, магний, железо, серебро, цинк и медь, или с органическими основаниями, например, первичными, вторичными и третичными аминами, замещенными аминами, включая природные замещенные амины или циклические амины и подобными. Примеры подходящих органических аминов включают изопропиламин, холин, диэтиламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Даже более предпочтительные пиразолоны для применения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (I), приведенные в таблице 1 ниже:

Таблица 1

Название	R1	R2	R3	R4
Аминофеназон или пирамидон	Фенил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Дипирон или метамизоло натрия	Фенил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
Феназон	Фенил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Пропилфеназон или изопропил-антипирин	Фенил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
нифеназон	Фенил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-NHCO-3-пиридил
Фенилбутазон	Фенил	Фенил	ОН	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>
пиразанон или пиперазиновая соль фенилбутафона	Фенил	Фенил	ОН	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>
Оксифенилбутазон	4-ОН-фенил	Фенил	ОН	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>
Кебузон or кетофенилбутазон	Фенил	Фенил	ОН	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>
Фепразон or метразон	Фенил	Фенил	ОН	-CH <sub>2</sub> -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Мофебутазон или монофенилбутазон	H	Фенил	ОН	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>
Трибузон или триметазон	Фенил	Фенил	ОН	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-трет-Bu

Лекарственные средства, принадлежащее к пиразолоновому классу, применяют с 1950-х годов в лечении болезни Бехтерева, острой подагры и при различного рода патологиях опорно-двигательного аппарата благодаря их нестероидному



противовоспалительному (НПВП), жаропонижающему и обезболивающему действию.

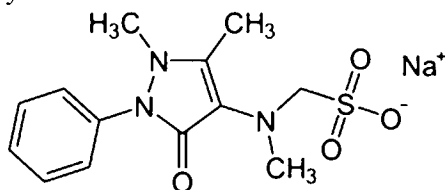
Соединение согласно настоящему изобретению, принадлежащее к пиразолоновому классу, предпочтительно выбирают из аминифеназона, дипирона, феназона, пропифеназона, нифеназона, фенилбутазона, пиразанона, оксифенилбутазона, кебузона, фепразона, мофебутазона, трибузона и их смесей. В особенно предпочтительном варианте осуществления соединение, принадлежащее пиразолоновому классу, выбрано из дипирона, пропифеназона и их смесей.

В даже более предпочтительном варианте осуществления, соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, выбрана из дипирона, пропифеназона и их смесей, и указанное дегенеративное заболевание сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна.

В одном варианте осуществления, указанная дегенерация желтого пятна представляет собой сухую старческую дегенерацию желтого пятна.

В другом варианте осуществления, указанная дегенерация желтого пятна представляет собой влажную старческую дегенерацию желтого пятна.

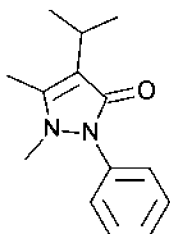
Дипирон, также известный как метамизол (торговое название Novalgina®), представляет собой нестероидный анальгетик, имеющий следующую химическую формулу:



(IA)

Дипирон обычно применяют в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства при головных болях, лихорадке, зубной боли, менструальной боли и других.

Пропифеназон, также известный как изопропилантипирин, который уже давно продается в сочетании с другими активными ингредиентами под торговыми названиями, например, Optalidon® или Saridon®, представляет собой производное феназона с аналогичным анальгезирующим и жаропонижающим действием и имеет следующую химическую формулу:



(IB)

Заявитель обнаружил, что пиразолоны, в частности дипирон и пропифеназон, но не классические ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), такие как индометацин, способны уменьшать дегенеративное повреждение сетчатки (смотри экспериментальный раздел).

Соединения согласно настоящему изобретению, предпочтительно выбранные из дипирона и/или пропифеназона, могут предотвращать и/или лечить по меньшей мере одно дегенеративное заболевание сетчатки, выбранное из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии. Особенно предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению, т.е. дипирон и/или пропифеназон, могут быть эффективными в предотвращении и лечении дегенерации желтого пятна в обеих ее формах (сухая старческая дегенерация желтого пятна и влажная старческая дегенерация желтого пятна).

Согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения соединения настоящего изобретения, такие как дипирон и/или пропифеназон, могут предотвращать и/или лечить определенный тип дегенеративных заболеваний сетчатки: дегенерацию желтого пятна в обеих ее формах (сухую старческую дегенерацию желтого пятна и влажную старческую дегенерацию желтого пятна). Следовательно, в особенно предпочтительном варианте осуществления дегенеративное заболевание сетчатки, которое могут лечить соединения согласно настоящему изобретению, представляет собой дегенерацию желтого пятна в обеих ее формах. Дегенерация желтого пятна относится к макрокатегории макулопатий. В настоящем изобретении термин «дегенерация желтого пятна» применяют для обозначения конкретного типа дегенеративной макулопатии.

Термин «макулопатия» относится к патологии, которая поражает центральную часть сетчатки, называемую макулой. Макулопатии можно разделить на приобретенные макулопатии, миопические макулопатии и наследственные макулопатии.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения, соединения, относящиеся к пиразолоновому классу, выбранные из дипирона и/или пропифеназона, можно применять для предотвращения и/или лечения миопической макулопатии.

Миопическая макулопатия возникает у людей с дегенеративной или патологической близорукостью. В частности, у субъектов, страдающих миопической макулопатией, сетчатка не может адаптироваться к удлинению луковицы и получает травмы.

При патологической близорукости могут возникать макулярные кровоизлияния с внезапным снижением остроты зрения, иногда с искажением изображения.

Наиболее частой приобретенной макулопатией является возрастная дегенерация желтого пятна.

Дегенерация желтого пятна представляет собой заболевание, характеризующееся ухудшением макулы, центральной части сетчатки, отвечающей за центральное зрение.

Данную патологию часто называют возрастной дегенерацией желтого пятна или старческой дегенерацией желтого пятна, поскольку она встречается в основном у людей старше 60 лет. Фактически, у многих пожилых людей данное заболевание развивается как часть естественного процесса старения.

В настоящем изобретении, выражения «возрастная дегенерация желтого пятна» и «старческая дегенерация желтого пятна» указывают на дегенеративную макулопатию сетчатки, описанную выше.

Согласно настоящему изобретению, соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, может быть пригодно для предотвращения и/или лечения обеих форм дегенерации желтого пятна, т.е. сухой старческой дегенерации желтого пятна и/или влажной старческой дегенерации желтого пятна.

В действительности, соединения настоящего изобретения, в частности дипирон и пропифеназон, показали эффективность в снижении окислительного повреждения эпителия сетчатки, вызванного инъекцией йодата натрия ( $\text{NaIO}_3$ ) в мышиную модель, репрезентативной для обеих форм дегенерации желтого пятна (смотри пример 3). Мышиная модель дегенерации желтого пятна, на которой проводились эксперименты с целью тестирования соединений согласно настоящему изобретению, была получена путем внутривенного введения  $\text{NaIO}_3$ . Было установлено, что  $\text{NaIO}_3$ , метаболит септоиода (старого препарата, который больше не применяют для лечения септицемии), является причиной слепоты, наблюдаемой у пациентов, получавших лекарственное средство-предшественник. В дальнейшем было показано, что йодат натрия избирательно повреждает клетки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС, от ретинального пигментного эпителия), слоя пигментированных клеток, лежащий над сосудистой оболочкой и питающий зрительные клетки сетчатки, способствуя в этих клетках явлениям некроптоза, которые распространяются от центральной части сетчатки в более периферические области (очаговая дегенерация РПЭ).

Было замечено, что повреждение от  $\text{NaIO}_3$  может впоследствии распространиться и на фоторецепторы, которые дегенерируют и умирают по механизму апоптоза. На основании этих данных  $\text{NaIO}_3$  является важным инструментом для изучения таких заболеваний, как возрастная дегенерация желтого пятна (ВДМ). Фактически было замечено, что даже при системном введении  $\text{NaIO}_3$  оказывает специфическое токсическое действие на клетки пигментного эпителия сетчатки и на фоторецепторы посредством вызова окислительного стресса.

За прошедшие годы модель дегенерации желтого пятна на животных, полученная путем инъекции  $\text{NaIO}_3$ , была подтверждена рядом научных публикаций, которые позволили установить, что у животных, получавших  $\text{NaIO}_3$ , повреждение наблюдается в центральном полюсе сетчатки и что, при более высоких дозах  $\text{NaIO}_3$  он также может распространяться на периферическую область (Kiuchi, Current Eye Research 2002; Machalinska, Neurochemical Res. 2010; Wang, Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; Commentaries Neural Regeneration Research 2014; Hanus, Cell Death Disc 2016; Chowers, Invest Ophthalmol 2017 и Koh, Journal of Photochemistry & Photobiology, 2019).

Было также замечено, что патологический феномен, возникающий у мышей, получавших  $\text{NaIO}_3$ , представляет собой характеристики, наблюдаемые у пациентов, страдающих приобретенными дегенеративными заболеваниями, такими как возрастная

дегенерация желтого пятна и токсические ретинопатии из-за интоксикации лекарственными средствами, такими как хлорохин, тиоридазин или хлорпромазин.

В частности, согласно Hanus (Cell Death Disc 2016), дегенерация сетчатки, вызванная  $\text{NaIO}_3$ , на животных моделях демонстрирует по меньшей мере две характеристики, которые аналогичны возрастной дегенерации желтого пятна, поражающей людей. Во-первых, было замечено, что низкие дозы приводят к неравномерной потере клеток в слое РПЭ. Во-вторых, было замечено, что потеря клеток слоя РПЭ затрагивает не только фоторецепторы, но и нижележащий хориокапиллярный слой. Более подробно, морфологическое исследование сетчатки после введения 100 мг/кг  $\text{NaIO}_3$  мышам показывает депигментацию, отек и вакуолизацию, что указывает на некроз слоя РПЭ. Кроме того, в той же работе было замечено, что более высокие дозировки  $\text{NaIO}_3$  вызывают повышенное повреждение слоя РПЭ, который со временем становился все тоньше и тоньше, а также повреждают фоторецепторы, в то время как дозы ниже 10 мг/кг, как было доказано, оказывают незначительное влияние на сетчатку.

Более недавнее исследование (Koh, Journal of Photochemistry & Photobiology, 2019) подтвердило, что в данной модели специфическая токсичность для РПЭ, вызванная  $\text{NaIO}_3$ , повторяет поздние эффекты возрастной дегенерации желтого пятна и пигментного ретинита у людей.

Подводя итог, можно сказать, что гистопатологические изменения, вызванные  $\text{NaIO}_3$ , у экспериментальных животных, типичные для дегенерации желтого пятна, включают: разрыв слоя РПЭ, повреждение фоторецепторов и инфильтрацию макрофагов (тканевых мононуклеаров, способных поглощать чужеродные или поврежденные клетки или материалы и разрушать их).

Модель представляет все гистопатологические особенности, наблюдаемые у человека, и, следовательно, представляет собой обоснованную модель дегенерации желтого пятна.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, предпочтительно офтальмической композиции, более предпочтительно местной глазной офтальмической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии.

В фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению, указанное по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу формулы (I), выбрано аминифеназона, дипирона, феназона, пропирифеназона, нифеназона, фенилбутазона, пиразанона, оксифенилбутазона, кебузона,

фепразона, мофебутазона, трибузона и их смесей.

В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая композиция, предпочтительно офтальмическая, согласно настоящему изобретению содержит дипирон и/или пропифеназон в качестве соединений, принадлежащих к пиразолоновому классу.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическую композицию, предпочтительно офтальмическую, содержащую дипирон и/или пропифеназон в качестве предпочтительных соединений, применяют для предотвращения и/или лечения дегенерации желтого пятна, в частности сухой возрастной дегенерации желтого пятна или мокрой возрастной дегенерации желтого пятна.

Согласно данному аспекту, офтальмическая композиция содержит множество соединений, принадлежащих к пиразолоновому классу, предпочтительно по меньшей мере два соединения, причем указанные соединения, принадлежащие к пиразолоновому классу, предпочтительно выбирают из дипирона и пропифеназона.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению, предпочтительно офтальмическую, предпочтительно содержащую дипирон и/или пропифеназон в качестве соединений, принадлежащих к пиразолоновому классу, можно успешно применять для предотвращения и/или лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, выбранных из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии.

Предпочтительно, указанное дегенеративное заболевание сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна, в частности сухую возрастную дегенерацию желтого пятна и влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить любым способом введения, системным или местным, при условии, что он подходит для достижения концентраций на уровне сетчатки, которые эффективны для предотвращения или лечения рассматриваемой патологии.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению представляет собой офтальмическую композицию, подходящую для внутреннего или наружного применения на глаза.

Согласно одному варианту осуществления настоящая композиция представляет собой композицию, подходящую для введения в задний сегмент глаза, например, путем инъекции или хирургического имплантата, в частности, подходящую для введения в сетчатку, склеру, заднюю камеру, камеру стекловидного тела, субретинальное пространство или супрахориоидальный сегмент глаза.

Согласно другому варианту реализации настоящая композиция представляет собой композицию, подходящую для введения в передний сегмент глаза путем инъекции или хирургического имплантата.

В другом более предпочтительном варианте осуществления композиция согласно

настоящему изобретению представляет собой офтальмическую композицию для местного применения, подходящую для наружного введения в глаз, например, путем нанесения в мешочек нижнего века или свод конъюнктивы, на внешнюю поверхность роговицы или склеры.

Местную офтальмическую композицию согласно настоящему изобретению можно формулировать, например, в форме раствора, суспензии, эмульсии, геля, мази, глазной вставки или терапевтических контактных линз. Местное применение композиции настоящего изобретения, например, в форме капель или глазных капель, позволяет успешно лечить неинвазивным способом одно или несколько заболеваний сетчатки, предпочтительно дегенерацию желтого пятна, а также избежать неудобств и побочных эффектов интравитреального введения, в настоящее время обычно применяемого для лечения дегенерации желтого пятна.

Более того, поскольку обычно эффективно всасывается лишь небольшая часть дозы лекарственного средства, введенного местно, из этого следует, что возможные системные побочные эффекты соединений, принадлежащих к пиразолоновому классу согласно настоящему изобретению, как ожидается, будут минимальными.

Офтальмическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать одну или несколько офтальмологически приемлемых добавок и/или вспомогательных веществ, выбранных из тех, которые обычно применяют для офтальмологических составов.

"Офтальмологически приемлемое вспомогательное вещество" представляет собой инертное вспомогательное вещество, которое позволяет вводить лекарственное средство в глаза и/или веки для лечения глазного заболевания или состояния, не оказывая вредного воздействия на глаза. Как правило, они представляют собой вещества, которые способствуют повышению эффективности и переносимости продуктов, в которых они содержатся, а также способствуют их сохранению с течением времени.

Примерами указанных офтальмологически приемлемых добавок или вспомогательных веществ являются загустители, усилители проницаемости, буферные агенты, регуляторы осмолярности, антиоксиданты, консерванты и поверхностно-активные вещества.

Загустители, которые имеют функцию увеличения вязкости композиции и, следовательно, времени контакта лекарственного средства с поверхностями глаза, предпочтительно выбирают из производных целлюлозы, предпочтительно гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы; полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, поливинилуксусного спирта, декстрана, желатина, глицерина, полисорбата 80 и других гелеобразователей.

Усилители проницаемости, которые функционируют, увеличивая проницаемость лекарственного средства через глазные мембраны, выбирают из циклодекстринов, хелатирующих агентов, краун-эфиров, желчных кислот и солей желчных кислот.

Функция буферных агентов заключается в обеспечении и поддержании pH

композиции как можно ближе к физиологическому рН, находящемуся между 6 и 8. Данное действие важно для обеспечения хорошей переносимости препаратов и поддержания их эффективности. Предпочтительным буфером является фосфатный буфер, но также включены и другие буферы, способные поддерживать рН в требуемом диапазоне, при условии, что они подходят для применения в офтальмологии.

Регуляторы осмолярности представляют собой соли, способные делать жидкую композицию изотонической глазным жидкостям. Предпочтительной солью является хлорид натрия (NaCl), но можно применять и другие биологически приемлемые соли, такие как хлорид калия (KCl), хлорид кальция (CaCl<sub>2</sub>) и хлорид магния (MgCl<sub>2</sub>) и их смеси, или такие вещества, как пропиленгликоль, глицерин, декстроза, декстран 40 и 70 или буферные вещества, описанные выше.

Антиоксиданты предотвращают или замедляют порчу продуктов в результате действия кислорода воздуха. Среди данных веществ наиболее часто применяют этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), тиомочевину, тиосульфат натрия, метабисульфит натрия и бисульфит натрия.

Консерванты представляют собой вещества, которые подавляют размножение бактерий, которое может произойти после открытия продукта. Подходящие консерванты включают, например, соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния, гидрохлорид бензетония, хлорбутанол, ЭДТА, ртутные консерванты (такие как тимеросал), фенилэтиловый спирт, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновая кислота. Многие из данных агентов представляют собой поверхностно-активные вещества, которые, помимо ингибирования пролиферации бактерий, способствуют проникновению лекарственных средств через роговицу.

Поверхностно-активные вещества выполняют функцию стабилизации композиции и способствуют проникновению активных ингредиентов в структуры глаза. Примерами поверхностно-активных веществ являются полисорбаты и полоксамеры.

В одном варианте осуществления, офтальмическая композиция для применения согласно настоящему изобретению представляет собой водную офтальмическую композицию, например, в виде глазных капель для местного применения в переднем сегменте глаза. Водная офтальмическая композиция согласно указанному варианту осуществления содержит воду в количестве, достаточном для достижения соответствующей концентрации компонентов композиции.

Предпочтительно, в жидкой, предпочтительно водной, офтальмической композиции, соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, может присутствовать в концентрациях в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 5% вес/об, более предпочтительно от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% вес/об, даже более предпочтительно от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% вес/об водной композиции.

Офтальмическая композиция для применения согласно настоящему изобретению

может например содержать терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу, хлорид натрия, хлорид магния, моно и диосновный фосфат натрия и воду для офтальмического применения.

В одном варианте осуществления, местная офтальмическая композиция, предпочтительно жидкая композиция, для применения согласно настоящему изобретению может быть частью набора, содержащего композицию, содержащий ее контейнер и дозатор.

В частности, указанный набор содержит глазную местную офтальмическую композицию, как описано выше, контейнер, который содержит ее, и дозатор, где указанное композиция предназначена для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии, предпочтительно дегенерации желтого пятна (и сухой возрастной дегенерации желтого пятна и влажной возрастной дегенерации желтого пятна).

Предпочтительно, местная офтальмическая композиция в указанном наборе представляет собой водный раствор.

В случае глазных капель дозатор представляет собой дозатор капель.

В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция, предпочтительно офтальмическая, для применения согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере одно другое фармацевтически активное соединение.

В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая композиция, предпочтительно офтальмическая, для применения согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать один или более лекарственных средств, являющихся агонистами фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF), и/или кортикостероидных лекарственных средств.

Следующий аспект настоящего изобретения также относится к способу предотвращения и/или лечению по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, предпочтительно выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии, который включает введение субъекту по меньшей мере одного соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу формулы (I), и/или фармацевтической композиции, предпочтительно офтальмической, содержащей по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В предпочтительном варианте осуществления, указанное дегенеративное заболевание сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна, и указанное



соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, выбрано из дипирона, пропифеназона и их смесей.

Дозы, применяемые для глаз в экспериментах, проведенных на проверенной мышью модели дегенерации желтого пятна (примеры 1-3), соответствуют приблизительно 40 мг дипирона и 28 мг пропифеназона у индивидуума массой 70 кг.

Соответственно, способ согласно настоящему изобретению ориентировочно может включать местное глазное введение 1-80 мг/на введение по меньшей мере одного соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу, в общей сложности ежедневно, например, 1-5 введений.

Фактическая доза и схема введения соединения для применения согласно настоящему изобретению при лечении или предотвращении вышеупомянутых заболеваний зависят от многих факторов, таких как путь введения или степень дистресса индивидуума, получающего лечение.

Данные дозы, как правило, могут быть значительно ниже доз, применяемых с анальгетической целью при системном введении людям (500-1000 мг для дипирона и 125-286 мг для пропифеназона) с несомненными преимуществами в плане снижения системных побочных эффектов.

В альтернативном варианте осуществления, способ включает введение одного или более лекарственных средств, обычно применяемых для лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, предпочтительно дегенерации желтого пятна, в комбинации с соединением, принадлежащим к пиразолоновому классу, или офтальмической композиции для применения согласно настоящему изобретению.

Указанные лекарственные средства, обычно применяемые для лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, выбирают из лекарственных средств, являющихся агонистами фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF), и/или кортикостероидных лекарственных средств.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, способ включает введение дипирона и/или пропифеназона в качестве соединений, принадлежащих к пиразолоновому классу, и/или композиции, содержащей дипирон и/или пропифеназон вместе с лекарственными средствами, обычно применяемыми для лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, предпочтительно лекарственными средствами, являющимися агонистами фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF), и/или кортикостероидными лекарственными средствами.

В данном варианте осуществления, указанное лекарственное средство, применяемое в настоящее время для лечения дегенерации желтого пятна, предпочтительно анти-VEGF лекарственное средство и/или кортикостероидное лекарственное средство, можно вводить до, во время или после введения соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу, и/или офтальмической композиции, описанной выше.

Примеры анти-VEGF лекарственных средств, применяемых в настоящее время для

лечении дегенерации желтого пятна, которые можно применять в комбинации с офтальмической композицией, содержащей по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, представляют собой ранибизумаб, бевацизумаб или афлиберцепт.

Примеры кортикостероидных лекарственных средств, применяемых в настоящее время для лечения дегенерации желтого пятна, которые можно применять в комбинации с офтальмической композицией, содержащей по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, представляют собой кортизоновые лекарственные средства, например, выбранные из кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, мепреднизона, беклометазона, триамцинолона, параметазона, мометазона, будесонида, флуоцинонида, галцинонида, флуметазона, флунизотида, флутиказона, бетаметазона, дексаметазона, гидрокортизона и флуокортолона.

Способ предотвращения и/или лечения дегенеративного заболевания сетчатки включает введение по меньшей мере одного из кортикостероидных лекарственных средств, перечисленных выше, предпочтительно когда указанное дегенеративное заболевание сетчатки выбрано из диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии.

В другом варианте осуществления, способ предотвращения и/или лечения по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, как определено выше, включает введение субъекту композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, и по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из анти-VEGF лекарственных средств и/или кортикостероидных лекарственных средств и/или других лекарственных средств с различными механизмами действия, которые потенциально эффективны в предотвращении и лечении дегенеративной макулопатии, такие как GT005, экспериментальный препарат, основанный на генной терапии и способный модулировать активность системы комплемента.

В данном варианте осуществления, лекарственное средство, применяемое в настоящее время для лечения заболеваний сетчатки, предпочтительно дегенерация желтого пятна, включено в композицию настоящего изобретения и, следовательно, вводится совместно с соединением, принадлежащим к пиразолоновому классу, и/или композицией, содержащей указанное соединение.

В финальном варианте осуществления, способ включает введение одной или нескольких витаминных добавок, обычно применяемых при возникновении дегенерации желтого пятна, в комбинации с соединением, принадлежащим к пиразолоновому классу, или офтальмической композицией для применения согласно настоящему изобретению.

В частности, добавки, которые можно применять в соответствии с описанным выше способом, представляют собой антиоксидантные и минеральные добавки, которые обычно включают по меньшей мере витамин С и витамин Е, лютеин и зеаксантин (два каротиноида), а также полифенолы и иногда цинк или другие питательные вещества. Недавно жирные кислоты омега-3 были включены наряду с антиоксидантами в состав

коммерческих пищевых добавок, назначаемых пациентам, страдающим сухой формой возрастной дегенерации желтого пятна.

Финальный аспект настоящего изобретения относится к комбинации по меньшей мере одного соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу, и анти-VEGF лекарственного средства и/или кортикостероидного лекарственного средства для одновременного, отдельного или последовательного применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии, предпочтительно дегенерация желтого пятна в обеих формах.

Предпочтительно комбинация для применения согласно настоящему изобретению содержит дипирон и/или пропифеназон в качестве соединений, принадлежащих к пиразолоновому классу.

В предпочтительном варианте осуществления, комбинацию по меньшей мере одного соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу, и анти-VEGF лекарственного средства и/или кортикостероидного лекарственного средства, применяют для предотвращения и/или лечения дегенерации желтого пятна, в частности сухой возрастной дегенерации желтого пятна и влажной возрастной дегенерации желтого пятна.

В указанном варианте осуществления, комбинация содержит анти-VEGF лекарственное средство, выбранное из ранибизумаба, бевацизумаба или афлиберцепта.

В указанном варианте осуществления, комбинация содержит кортикостероидное лекарственное средство, выбранное из кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, мепреднизона, беклометазона, триамцинолона, параметазона, мометазона, будесонида, флуоцинонида, галцинонида, флуметазона, флунизотида, флутиказона, бетаметазона, дексаметазона, гидрокортизона и флуокартолона.

В особенно предпочтительном варианте осуществления комбинации для применения в предотвращении и/или лечении дегенерации желтого пятна (и сухой возрастной дегенерации желтого пятна и влажной возрастной дегенерации желтого пятна) соединения, принадлежащие к пиразолоновому классу, представляют собой дипирон, пропифеназон или их смеси.

#### ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1А показывает иммунофлуоресцентные изображения слоя РПЭ в сетчатке, собранной у мышей в мышинной модели на 4-й день после индуцированной  $\text{NaIO}_3$  дегенерации желтого пятна, после обработки  $\text{NaIO}_3$  или его носителем (V1) и обработанных дипироном (FN-001), пропифеназоном (FN-002) или индометацином (Ind) или их носителем (V2). RPE65 указывает на антитело, применяемое для окрашивания слоя RPE.

Надписи, показанные на каждой панели Фигуры 1А, указывают на следующее:

V1/V2: мышам давали носитель, в котором растворен  $\text{NaIO}_3$  (V1), до и после

введения им носителя, в котором растворены различные лекарственные средства (V2). Носитель V2, в котором были растворены различные лекарственные средства, состоял из 4% диметилсульфоксида (ДМСО), 4% Tween 80 в 0,9% NaCl, и его применяли в качестве контроля. Данные мыши составляли контрольную группу.

V2/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили носитель, в котором растворены различные лекарственные средства (V2), до и после введения NaIO<sub>3</sub>, растворенного в его носителе (V1), для получения мышей с дегенерацией желтого пятна.

FN-001/NaIO<sub>3</sub>: мышей обрабатывали дипирином (FN-001) до и после введения растворенного в носителе NaIO<sub>3</sub>.

FN-002/NaIO<sub>3</sub>: мышей обрабатывали пропифеназоном (FN-002) до и после введения растворенного в носителе NaIO<sub>3</sub>.

Ind/NaIO<sub>3</sub>: мышей обрабатывали индометацином (Ind) до и после введения растворенного в носителе NaIO<sub>3</sub>.

Фигура 1B представляет собой гистограмму, представляющую совокупные данные иммунофлуоресцентного эксперимента, показанного на Фигуре 1A.

Фигура 2A показывает иммунофлуоресцентные изображения биомаркера окислительного стресса 4-гидроксиноненаля (4-HNE) в сетчатке, собранной на 4-й день у мышей в модели NaIO<sub>3</sub>-индуцированной дегенерации желтого пятна, после обработки NaIO<sub>3</sub> или его носителем (V1) и обработанных дипирином (FN-001), пропифеназоном (FN-002) или индометацином (Ind) или их носителем (V2). На Фигуре 2A «DAPI» (4',6-диамидин-2-фенилиндол) указывает на органический краситель, применяемый для маркировки ядра клеток эпителия сетчатки, «4-HNE» указывает на реакционноспособные частицы, на которые направлено первичное антитело, с которым связывается вторичное антитело, меченное флуорофором, и «MERGE» указывает на суперпозицию двух красителей, т.е. пятна, полученного с помощью DAPI, и пятна, полученного с антителами, распознающими 4-HNE.

Надписи, показанные на каждой панели Фигуры 2A, указывают на следующее::

V1/V2: мышам вводили носитель, в котором растворены различные лекарственные средства (V1), до и после введения им носителя (V2), в котором растворен NaIO<sub>3</sub>. Данные мыши составляют контроль.

V2/NaIO<sub>3</sub>: мышам вводили носитель, в котором растворены различные лекарственные средства (V2), до и после введения растворенного в носителе NaIO<sub>3</sub> для получения мышей с дегенерацией желтого пятна.

FN-001/NaIO<sub>3</sub>: мышей обрабатывали дипирином (FN-001) до и после введения растворенного в носителе NaIO<sub>3</sub>.

FN-002/NaIO<sub>3</sub>: мышей обрабатывали пропифеназоном (FN-002) до и после введения растворенного в носителе NaIO<sub>3</sub>.

Ind/NaIO<sub>3</sub>: мышей обрабатывали индометацином (Ind) до и после введения растворенного в носителе NaIO<sub>3</sub>.

Фигура 2B представляет собой гистограмму, представляющую совокупные данные

иммунофлуоресцентного эксперимента, показанного на Фигуре 2А.

### ПРИМЕРЫ

Пример 1 - мышинная модель дегенерации желтого пятна

Для тестирования соединений для применения согласно настоящему изобретению, получали мышиную модель дегенерации желтого пятна.

Эксперименты *in vivo* проводили в соответствии с итальянским законодательством (Законодательный декрет 26/2014) и руководящими принципами, предусмотренными европейскими правилами (директива ЕС 2010/63/EU). Исследование проводили после утверждения протокола Министерством здравоохранения (протокол № 135/2022-PR).

Для создания валидной модели дегенерации желтого пятна системное введение (через ретроорбитальную вену)  $\text{NaIO}_3$  проводили мышам-самцам C57BL/6J в возрасте 5-8 недель и массой 22-25 г, поставляемым компанией Charles River (Милан, Италия). Для проведения описанных ниже экспериментов в общей сложности применяли 30 мышей. Животных содержали в условиях с контролируемой температурой и влажностью (12-часовой цикл темнота/свет, свободный доступ к пище и воде). Эксперименты проводились в помещении с контролируемой температурой (от 20 до 22°C) с 8:00 до 20:00. По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии путем ингаляции смеси 50%  $\text{O}_2$ /50%  $\text{CO}_2$  в течение 1 минуты. Если не указано иное, все соединения, применяемые в исследовании, приобретали у Merck Life Science SRL (Милан, Италия).

Как описано выше, мышинная модель, полученная путем системного введения (через ретроорбитальную вену)  $\text{NaIO}_3$ , представляет собой модель дегенерации желтого пятна. Фактически, через 3 дня после введения  $\text{NaIO}_3$  вызывал у мышей стойкое повреждение сетчатки с характеристиками, аналогичными тем, которые наблюдаются при возрастной дегенерации желтого пятна у людей.

Было замечено, что введение  $\text{NaIO}_3$  мышам вызывало повреждение слоя РПЭ (Фигура 1А) и увеличение окислительного стресса на уровне сетчатки (Фигура 2А), о чем свидетельствует усиление окрашивания 4-гидроксиноненаля (4-HNE), реакционноспособного карбонильного соединения, применяемого в качестве финального индикатора окислительного стресса.

Пример 2 - введение дипирона, пропифеназона, индометацина или носителя

Чтобы оценить эффективность дипирона и пропифеназона, предпочтительных соединений, принадлежащих к пиразолоновому классу, в уменьшении и лечении повреждения сетчатки, типичного для дегенерации желтого пятна, была разработана модель дегенерации желтого пятна в эксперименте на 5 группах мышей. Мышам вводили дипирон, пропифеназон, индометацин или их носитель местно глазными каплями.

Индометацин, препарат-ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ), применяли для сравнения с эффектом, вызываемым применением дипирона и пропифеназона.

Среда для лекарственных средств состояла из 4% жиметилсульфоксида (DMSO), 4% Tween 80 в 0,9% NaCl, и ее применяли в качестве контроля.

В частности, группе из 6 мышей (применяемых в качестве контроля) вводили

носитель (V1) (NaCl, 0,9%) NaIO<sub>3</sub> (1 мл/кг) за 60 минут до инъекции в ретроорбитальную вену, и затем давали глазные капли (5 мкл), содержащие носитель (V2) (4% ДМСО, 4% Tween 80 в 0,9% NaCl) лекарственных средств 3 раза в день путем закапывания. Еще 24 мыши получали, группами по 6 мышей, за 60 минут до инъекции в ретроорбитальную вену (1 мл/кг) NaIO<sub>3</sub> (1%, 20 мг/кг) и затем путем закапывания в глаза (5 мкл) дипирон (16,65 мкг), пропифеназон (11,5 мкг), индометацин (17,85 мкг) или их носитель (4% ДМСО, 4% Tween 80 в 0,9% NaCl) 3 раза в день.

Для каждой группы мышей первое (день 1) введение дипирона, пропифеназона, индометацина или носителя (V2) вводили за 60 минут до инъекции NaIO<sub>3</sub> или его носителя (V1), а второе и третье введение проводили через 6 и 12 часов после инъекции носителя (V1) или NaIO<sub>3</sub> соответственно. В течение двух дней (день 2 и день 3) после инъекции носителя (V1) или NaIO<sub>3</sub>, дипирон, пропифеназон, индометацин или носитель (V2) вводили различным группам мышей в 8:00, 14:00 и 20:00.

В 09:00 на 4-й день после обработки носителем (V1) или NaIO<sub>3</sub> мышей умерщвляли (согласно ранее описанным способам), и глазные яблоки подвергали энуклеации и обрабатывали для последующего анализа повреждений.

Пример 3 - оценка повреждения пигментного эпителия сетчатки

Повреждение РПЭ (пигментированного эпителия сетчатки) оценивали способом прямой иммунофлуоресценции. РПЭ соответствует слою пигментированных клеток, расположенному сразу за нейросенсорной сетчаткой, который питает зрительные клетки сетчатки и прочно прикреплен к подлежащей сосудистой оболочке и вышележащим зрительным клеткам сетчатки.

Интенсивность окрашивания слоя РПЭ определяли количественно с применением первичного антитела (RPE65, № ab13826, мышинное моноклональное, 1:100, Abcam, Кембридж, Великобритания), с которым связывается вторичное антитело (меченое флюорофором, Alexa Fluor 488, № A28175, Thermo Группа Fisher Scientific) в 5 группах мышей, получавших V2/V1, V2/NaIO<sub>3</sub>, дипирон/NaIO<sub>3</sub>, пропифеназон/NaIO<sub>3</sub> и индометацин/NaIO<sub>3</sub>. Ядра клеток визуализировали с помощью органического красителя DAPI (#ab228549, Abcam, Кембридж, Великобритания).

Фигура 1А показывает репрезентативные изображения и совокупные данные иммунофлуоресцентного окрашивания слоя РПЭ, выполненного с применением первичного антитела (RPE65), в сетчатке, собранной на 4-й день в 5 группах мышей, получавших V2/V1, V2/NaIO<sub>3</sub>, дипирон/NaIO<sub>3</sub>, пропифеназон/NaIO<sub>3</sub> и индометацин/NaIO<sub>3</sub>. Данные представлены как среднее ± SEM. \*p<0,05 по сравнению с носителем; §p<0,05 по сравнению с NaIO<sub>3</sub>. Статистический анализ с применением теста однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и теста Бонферрони.

У мышей, получивших инъекцию NaIO<sub>3</sub>, наблюдалось снижение интенсивности окрашивания слоя РПЭ на 48,0±2,9% (P<0,01 по сравнению с V1/V2). Применение глазных капель дипирона и пропифеназона статистически достоверно снижало повреждение слоя РПЭ, вызванное NaIO<sub>3</sub>, по сравнению с V2, на 87,8±7,8% (P<0,01) и

99,2±23,0% (P<0,01) соответственно (фигура 1А и 1В). Напротив, индометацин вызывал умеренное и незначительное снижение интенсивности окрашивания слоя РПЭ на 5,7±14,9% (фигура 1А и 1В).

Уровень окислительного стресса также оценивали по всей толще сетчатки путем измерения интенсивности иммунофлуоресценции реакционноспособной карбонильной молекулы, 4-гидроксиноненаля (4-HNE), финального индикатора окислительного стресса.

Пример 4 - оценка окислительного стресса на уровне сетчатки

Уровни 4-HNE количественно определяли с применением первичного антитела (#ab48506, моноклональное мышинное [HNEJ-2], 1:40, Abcam, Кембридж, Великобритания), с которым связывалось вторичное антитело (меченое флуорофором, Alexa Fluor 594, #A A32742, Thermo Fisher Scientific), в 5 группах мышей, получавших V2/V1, V2/NaIO<sub>3</sub>, дипирон/NaIO<sub>3</sub>, пропифеназон/NaIO<sub>3</sub> и индометацин/NaIO<sub>3</sub>. Ядра клеток визуализировали с помощью органического красителя DAPI (#ab228549, Abcam, Кембридж, Великобритания).

Введение NaIO<sub>3</sub> вызывало увеличение на 187,5±12,8% (P<0,001 по сравнению с V1/V2) иммунофлуоресценции 4-HNE во всей ткани сетчатки (фигура 2А и 2Б).

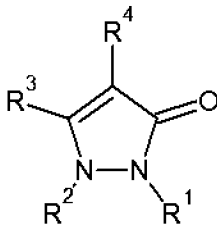
В то время как обработка дипироном и пропифеназоном заметно снижала уровни 4-HNE в сетчатке на 69,7±11,8% (P<0,001 по сравнению с V2) и 81,3±7,0% (P<0,001 по сравнению с V2) соответственно, обработка индометацином привела к умеренному статистически незначимому снижению уровня 4-HNE на 17,5±10,5% (фигура 2А и 2Б). На фигуре 2А показаны репрезентативные изображения и данные кумулятивного иммунофлуоресцентного окрашивания биомаркера окислительного стресса, 4-гидроксиноненаля (4-HNE), первичным антителом (#ab48506, моноклональное мышинное [HNEJ-2], 1:40, Abcam, Кембридж, Великобритания), с которым связывается вторичное антитело (меченое флуорофором, Alexa Fluor 594, #A A32742, Thermo Fisher Scientific) в 5 группах мышей, получавших V2/V1, V2/NaIO<sub>3</sub>, дипирон/NaIO<sub>3</sub>, пропифеназон/NaIO<sub>3</sub> и индометацин/NaIO<sub>3</sub>. Данные представлены как среднее ± SEM. \*p<0,05 по сравнению с V1/V2; §p<0,05 по сравнению с V2/NaIO<sub>3</sub>. Статистический анализ с применением теста однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и теста Бонферрони.

На основании экспериментальных данных можно заключить, что дипирон и пропифеназон таким образом оказывают защитное действие на NaIO<sub>3</sub>-индуцированное повреждение клеток слоя РПЭ, что имеет принципиальное значение для поддержания фоторецепторной функции макулы.

Более того, было обнаружено, что дипирон и пропифеназон защищают сетчатку от вызванного NaIO<sub>3</sub> повышения уровня 4-HNE. Ингибитор ЦОГ (индометацин) оказался неспособным защитить от повреждения РПЭ или вызванного NaIO<sub>3</sub> повышения уровня 4-HNE.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу формулы (I)



(I)

В котором:

R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C6 алкила, арила, необязательно замещенного OH, C1-C6 алкокси, линейным или разветвленным C1-C6 алкилом или галогеном;

R3 выбран из линейного или разветвленного C1-C6 алкила и OH;

R4 выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8 алкила, линейного или разветвленного C2-C8 алкенила, группы - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-CO-линейного или разветвленного C1-C6 алкила, амино группы, моно или дизамещенной линейным или разветвленным C1-C6 алкилом или группой -(CH<sub>2</sub>)<sub>(1-3)</sub>-SO<sub>3</sub>H и их комбинацией, -NHCO-арильной или -NHCO-гетероарильной группы, и его фармацевтически приемлемые соли,

для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки.

2. Соединение формулы (I) для применения по п. 1, где:

R1 и R2 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C3 алкила, фенила, необязательно замещенного OH;

R3 выбран из линейного или разветвленного C1-C3 алкила и OH;

R4 выбран из H, линейного или разветвленного C1-C6 алкила, линейного или разветвленного C2-C6 алкенила, группы - (CH<sub>2</sub>)<sub>(2-3)</sub>-CO-линейного или разветвленного C1-C4 алкила, амино группы, моно или дизамещенной линейным или разветвленным C1-C3 алкилом, группой -(CH<sub>2</sub>)<sub>(1-2)</sub>-SO<sub>3</sub>H и их комбинациями, -NHCO- азотированной гетероарильной группы, и его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение для применения по п. 1 или п. 2, где указанное соединение выбрано из аминофеназона, дипирона, феназона, пропифеназона, нифеназона, фенилбутазона, пиразанона, оксифенилбутазона, кебузона, фепразона, мофебутазона, трибузона и их смесей.

4. Соединение для применения по любому из пунктов 1-3, где указанное дегенеративное заболевание сетчатки выбрано из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии, предпочтительно дегенерация желтого пятна.

5. Соединение для применения по любому из пунктов 1-4, где указанное соединение выбрано из дипирона, пропифеназона и их смесей.



6. Соединение для применения по любому из пунктов 1-5, где указанное соединение представляет собой дипирон.

7. Соединение для применения по любому из пунктов 1-5, где указанное соединение представляет собой пропифеназон.

8. Соединение для применения по любому из пунктов 1-7, где указанная дегенерация желтого пятна представляет собой сухую старческую дегенерацию желтого пятна.

9. Соединение для применения по любому из пунктов 1-7, где указанная дегенерация желтого пятна представляет собой влажную старческую дегенерацию желтого пятна.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу по пунктам 1-3, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, где указанное дегенеративное заболевание сетчатки предпочтительно выбрано из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавков) и миопической макулопатии.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где указанное дегенеративное заболевание сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна.

12. Фармацевтическая композиция по п. 10 или 11, где указанная дегенерация желтого пятна представляет собой сухую старческую дегенерацию желтого пятна.

13. Фармацевтическая композиция по п. 10 или 11, где указанная дегенерация желтого пятна представляет собой влажную старческую дегенерацию желтого пятна.

14. Композиция по любому из пунктов 10-13, где указанное соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, выбрано из дипирона, пропифеназона и их смесей.

15. Композиция по любому из пунктов 10-14, где указанное соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, представляет собой дипирон.

16. Композиция по любому из пунктов 10-14, где указанное соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, представляет собой пропифеназон.

17. Композиция для применения по любому из пунктов 10-16, где указанная композиция представляет собой офтальмическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, и по меньшей мере одно офтальмологически приемлемое вспомогательное вещество.

18. Композиция для применения по п. 17, где указанная офтальмическая композиция представляет собой местную офтальмическую композицию, предпочтительно водный раствор.

19. Композиция для применения по п. 18, где соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, может присутствовать в концентрациях в диапазоне от

приблизительно 0,0001% до приблизительно 5% вес/об.

20. Композиция для применения по п. 19, где соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, может присутствовать в концентрациях в диапазоне от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% вес/об.

21. Композиция для применения по п. 19 или 20, где соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, может присутствовать в концентрациях в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% вес/об водной композиции.

22. Комбинация по меньшей мере одного соединения, принадлежащего к пиразолоновому классу, и анти-VEGF лекарственного средства и/или кортикостероидного лекарственного средства для одновременного, раздельного или последовательного применения в предотвращении и/или лечении по меньшей мере одного дегенеративного заболевания сетчатки, выбранного из дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, отслойки сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии, гипертонической ретинопатии, макулярного разрыва, макулярной складки, миодезопсии (поплавок) и миопической макулопатии.

23. Комбинация по п. 22, где указанное дегенеративное заболевание сетчатки представляет собой дегенерацию желтого пятна, в частности влажную старческую дегенерацию желтого пятна и/или сухую старческую дегенерацию желтого пятна.

24. Комбинация по п. 23, где указанное анти-VEGF лекарственные средства выбраны из ранибизумаба, бевацизумаба или афлиберцепта.

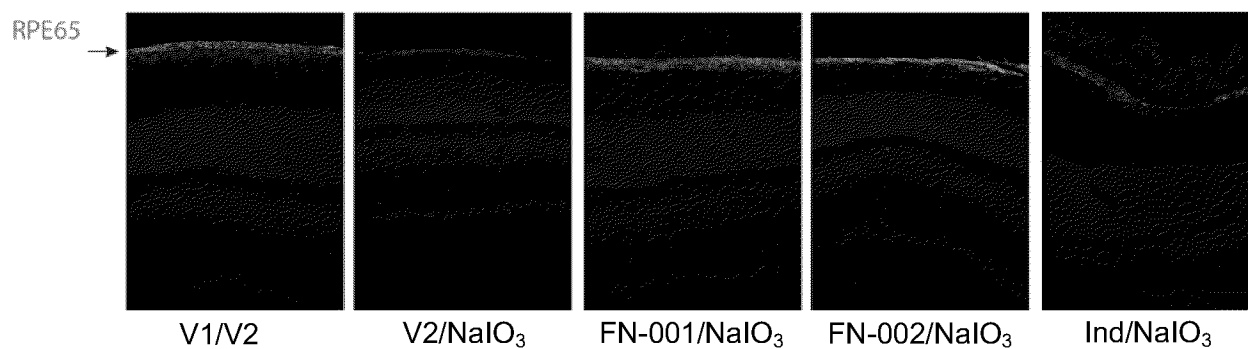
25. Комбинация по п. 23 или 24, где указанные кортикостероидные лекарственные средства выбраны из кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, мепреднизона, беклометазона, триамцинолона, параметазона, мометазона, будесонида, флуоцинонида, галцинонида, флуметазона, флунизолида, флутиказона, бетаметазона, дексаметазона, гидрокортизона и флуокортолона.

26. Композиция для применения по любому из пунктов 22-25, где указанное по меньшей мере одно соединение, принадлежащее к пиразолоновому классу, выбрано из дипирона, пропифеназона или их смесей.

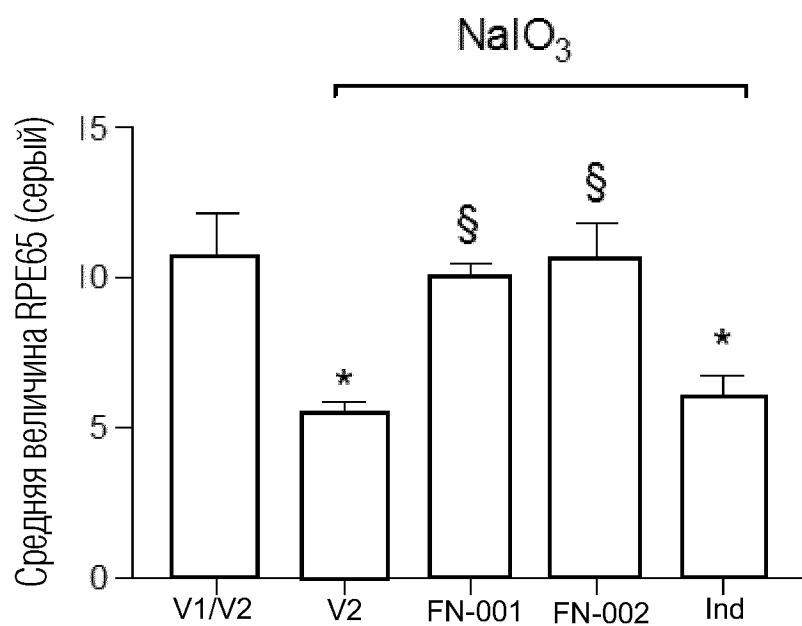
27. Набор, содержащий местную офтальмическую композицию, содержащий ее контейнер и дозатор, где указанная местная офтальмическая композиция предназначена для применения по п. 10.

28. Набор по п. 27, где указанная местная офтальмическая композиция предпочтительно представляет собой водный раствор.

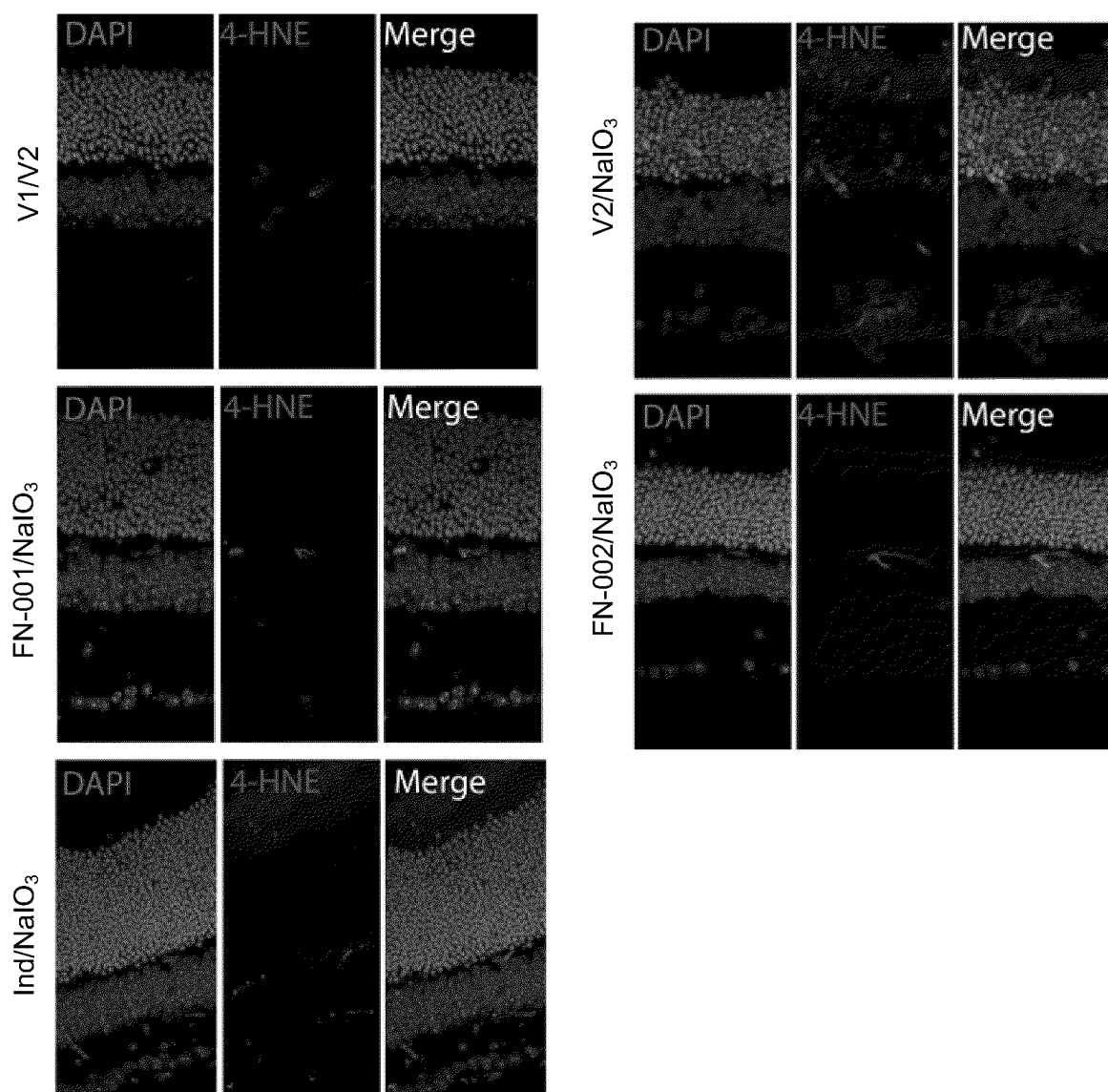
ФИГ. 1А



ФИГ. 1В



ФИГ. 2А



ФИГ. 2В

