

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491236** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.11

(51) Int. Cl. *A61K 38/08* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)  
*C07K 7/06* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.11.29

---

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСТРОФИИ ЖЕЛТОГО ПЯТНА, СОДЕРЖАЩАЯ  
НОВЫЙ ПЕПТИД**

---

(31) 10-2021-0178126; 10-2022-0119589

(72) Изобретатель:  
**Чо Юнсеок, Ахн Бюл Ним (KR)**

(32) 2021.12.13; 2022.09.21

(33) KR

(74) Представитель:  
**Квашнин В.П. (RU)**

(86) PCT/KR2022/019093

(87) WO 2023/113300 2023.06.22

(71) Заявитель:  
**АЙБАЙОКОРЕА, ИНК. (KR)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к композиции для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна, содержащей новый пептид. В частности, поскольку пептид согласно настоящему изобретению обладает превосходным эффектом ингибирования хориоидальной неоваскуляризации, которая является основной причиной дистрофии желтого пятна, и демонстрирует превосходную стабильность и растворимость, пептид может быть разработан как превосходный терапевтический агент для дистрофии желтого пятна.

---

**202491236**

**A1**

**A1**

**202491236**

# **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСТРОФИИ ЖЕЛТОГО ПЯТНА, СОДЕРЖАЩАЯ НОВЫЙ ПЕПТИД**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Область техники настоящего изобретения**

Настоящее изобретение относится к композиции для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна, содержащей новый пептид. В частности, пептид согласно настоящему изобретению обладает эффектом ингибирования хориоидальной неоваскуляризации, которая является основной причиной дистрофии желтого пятна, и обладает превосходной стабильностью и растворимостью.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Желтое пятно представляет собой часть, которая играет наиболее важную роль в нервном слое глаза, называемом сетчаткой. Это центральная часть сетчатки радиусом около 1,5 мм, и в этой области сосредоточены фоторецепторы, способные воспринимать свет. Таким образом, желтое пятно является центром сетчатки и отвечает за большую часть зрения. Дистрофия желтого пятна представляет собой заболевание, при котором желтое пятно подвергается дистрофии из-за старения, генетических факторов, токсичности, воспаления и тому подобного. По мере дистрофии желтого пятна зрение снижается, а в тяжелых случаях зрение может быть полностью потеряно.

Макулодистрофию в основном разделяют на неэкссудативную (сухую) и экссудативную (влажную). Неэкссудативная дистрофия желтого пятна составляет 80-90% всех дистрофий желтого пятна и в большинстве случаев существенно не влияет на зрение, за исключением поздней стадии, когда возникает атрофия сетчатки и атрофия хориоидеи. Однако необходима осторожность, поскольку заболевание может прогрессировать до экссудативной дистрофии желтого пятна. Экссудативная дистрофия желтого пятна составляет около 10-20% всех дистрофий желтого пятна, но если ее не лечить, зрение быстро ухудшается, что приводит многих пациентов к слепоте в течение двух лет после постановки диагноза.

Экссудативная дистрофия желтого пятна представляет собой стадию, на которой возникает хориоидальная неоваскуляризация, которая имеет очень плохой прогноз для зрения, что делает ее заболеванием с самой высокой частотой слепоты у людей старше 65 лет. Сосудистый слой, называемый хориоидеей, служит для доставки питательных веществ в слой сетчатки и удаления метаболитов из клеток сетчатки. Однако из-за таких

причин, как старение, бывают случаи, когда кровеносные сосуды сосудистой оболочки проникают в клетки сетчатки и формируются аномально. В этом случае аномальные кровеносные сосуды называются хориоидальной неоваскуляризацией. Поскольку эти кровеносные сосуды являются ненормальными, они очень слабы и склонны к разрыву, что приводит к вытеканию экссудата и крови и повреждению области желтого пятна.

Лечение дистрофии желтого пятна при неэкссудативной дистрофии желтого пятна включает прием витаминов-антиоксидантов, которые, как известно, замедляют прогрессирование дистрофии желтого пятна, и лечение гипертонии, гиперлипидемии и т.п., которые являются факторами риска дистрофии желтого пятна. Лечение экссудативной дистрофии желтого пятна включает термическую лазерную фотокоагуляцию, фотодинамическую терапию, инъекции антител, витрэктомию и тому подобное, но полного лечения до сих пор не существует, и активные исследования продолжаются. В последнее время в основном используется метод инъекции антител к фактору роста эндотелия сосудов (антитела к VEGF), таких как афлиберцепт, ранибизумаб и бевацизумаб, в глаз, но он имеет такие недостатки, как повторное введение и высокая стоимость.

Соответственно, авторы настоящего изобретения провели исследование веществ, которые могут эффективно лечить дистрофию желтого пятна. В результате авторы настоящего изобретения идентифицировали новый пептид, который не только обладает превосходной стабильностью и растворимостью, но также обладает превосходным эффектом ингибирования хориоидальной неоваскуляризации, тем самым завершив настоящее изобретение.

## **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

### **Патентный документ**

(Патентный документ 1) Заявка на патент Кореи № 10-2020-0060397

## **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

### **Техническая задача**

Задачей настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна, содержащей пептид, представленный формулой 1.

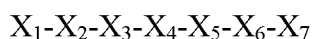
Кроме того, еще одной задачей настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна,

содержащей пептид, состоящий из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 1 - 45.

### Решение задачи

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна, содержащей пептид, представленный следующей формулой 1:

[Формула 1]



в формуле  $X_1$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

$X_2$  представляет собой глицин,

$X_3$  представляет собой глутамин или D-глутамин,

$X_4$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

$X_5$  представляет собой неполярную аминокислоту,

$X_6$  отсутствует или представляет собой лейцин или D-лейцин, и

$X_7$  отсутствует или представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина,

где, когда  $X_6$  отсутствует,  $X_7$  также отсутствует.

Согласно одному варианту осуществления в формуле  $X_1$  может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

$X_2$  может представлять собой глицин,

$X_3$  может представлять собой глутамин или D-глутамин,

$X_4$  может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

$X_5$  может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из глицина, фенилглицина, аланина, валина, лейцина, трет-лейцина и 2-аминоизомасляной кислоты,

$X_6$  может отсутствовать или представлять собой лейцин или D-лейцин, и

X<sub>7</sub> может отсутствовать или представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина, где, когда X<sub>6</sub> отсутствует, X<sub>7</sub> также отсутствует.

Согласно одному варианту осуществления в формуле X<sub>1</sub> может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

X<sub>2</sub> может представлять собой глицин,

X<sub>3</sub> может представлять собой глутамин или D-глутамин,

X<sub>4</sub> может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

X<sub>5</sub> может представлять собой неполярную аминокислоту,

X<sub>6</sub> может представлять собой лейцин или D-лейцин, и

X<sub>7</sub> может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина.

Согласно одному варианту осуществления в формуле X<sub>1</sub> может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

X<sub>2</sub> может представлять собой глицин,

X<sub>3</sub> может представлять собой глутамин или D-глутамин,

X<sub>4</sub> может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

X<sub>5</sub> может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из глицина, фенилглицина, аланина, валина, лейцина, трет-лейцина и 2-аминоизомасляной кислоты,

X<sub>6</sub> может представлять собой лейцин или D-лейцин, и

X<sub>7</sub> может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина.

Согласно одному варианту осуществления в формуле X<sub>1</sub> может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

X<sub>2</sub> может представлять собой глицин,

X<sub>3</sub> может представлять собой глутамин или D-глутамин,

X<sub>4</sub> может представлять собой глутамат или D-глутамат,  
X<sub>5</sub> может представлять собой 2-аминоизомасляную кислоту,  
X<sub>6</sub> может представлять собой лейцин или D-лейцин, и  
X<sub>7</sub> может представлять собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина.

Композиция согласно настоящему изобретению может содержать любой пептид, выбранный из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 1 - 45, и предпочтительно композиция согласно настоящему изобретению может содержать пептид, состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 43.

Пептид согласно настоящему изобретению обладает эффектом ингибирования хориоидальной неоваскуляризации (CNV)

Дистрофия желтого пятна согласно настоящему изобретению может представлять собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из влажной дистрофии желтого пятна, сухой дистрофии желтого пятна и возрастной дистрофии желтого пятна.

Настоящее изобретение относится к способу лечения дистрофии желтого пятна, включающему введение пептида, представленного следующей формулой 1, субъекту, страдающему заболеванием дистрофии желтого пятна =:

[Формула 1]

X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-X<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>

в формуле X<sub>1</sub> представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

X<sub>2</sub> представляет собой глицин,

X<sub>3</sub> представляет собой глутамин или D-глутамин,

X<sub>4</sub> представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

X<sub>5</sub> представляет собой неполярную аминокислоту,

X<sub>6</sub> отсутствует или представляет собой лейцин или D-лейцин, и

X<sub>7</sub> отсутствует или представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина,

где, когда X<sub>6</sub> отсутствует, X<sub>7</sub> также отсутствует.

Настоящее изобретение относится к композиции для применения для лечения или профилактики дистрофии желтого пятна, содержащей пептид, представленный формулой 1.

Настоящее изобретение относится к применению композиции для лечения или профилактики дистрофии желтого пятна, содержащей пептид, представленный формулой 1.

### **Эффекты настоящего изобретения**

Пептид согласно настоящему изобретению обладает превосходной стабильностью и растворимостью и обладает превосходным эффектом ингибирования хориоидальной неоваскуляризации, которая является основной причиной дистрофии желтого пятна, и, таким образом, может быть с пользой использован для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна.

### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 и 2 показаны результаты, полученные путем измерения CNV пептида согласно настоящему изобретению с помощью FFA (флуоресцентной ангиографии глазного дна) и результаты, полученные путем расчета STF (скорректированной общей флуоресценции).

На фиг. 3 и 4 показаны результаты, полученные путем измерения CNV пептида согласно настоящему изобретению с помощью OCT (оптической когерентной томографии), и результаты, полученные путем расчета размера поражения CNV.

На фиг. 5 показаны результаты, полученные путем измерения CNV пептида согласно настоящему изобретению методом электроретинографии.

На фиг. 6 и 7 показаны результаты, полученные путем измерения CNV пептида примера 43 (002-175) согласно настоящему изобретению и содержащих его глазных капель с помощью FFA (флуоресцентной ангиографии глазного дна), а также результаты, полученные путем количественного определения утечки из сосудов. .

На фиг. 8 и 9 показаны результаты, полученные путем измерения CNV пептида примера 43 (002-175) согласно настоящему изобретению и содержащих его глазных капель с помощью OCT (оптической когерентной томографии), а также результаты, полученные путем расчета размера поражение CNV.

На фиг. 10 и 11 показаны результаты, полученные путем измерения CNV глазных капель, содержащих пептид примера 43 (002-175) согласно настоящему изобретению, с

помощью FFA (флуоресцентной ангиографии глазного дна), а также результаты, полученные путем расчета участка неоваскуляризации.

### **Наилучший вариант осуществления настоящего изобретения**

Далее со ссылкой на прилагаемые чертежи варианты осуществления и примеры согласно настоящему изобретению будут подробно описаны, чтобы специалисты в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение, могли легко применять настоящее изобретение на практике. Однако настоящее изобретение может быть реализовано в различных формах и не ограничивается описанными в настоящем документе вариантами осуществления и примерами.

В настоящем описании, когда определенная часть «включает» определенный компонент, это означает, что другие компоненты могут быть дополнительно включены, а не исключает другие компоненты, если не указано иное.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна, содержащей пептид, представленный следующей формулой 1:

[Формула 1]

$X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$

в формуле  $X_1$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

$X_2$  представляет собой глицин,

$X_3$  представляет собой глутамин или D-глутамин,

$X_4$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

$X_5$  представляет собой неполярную аминокислоту,

$X_6$  отсутствует или представляет собой лейцин или D-лейцин, и

$X_7$  отсутствует или представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина,

где, когда  $X_6$  отсутствует,  $X_7$  также отсутствует.

Пептид согласно настоящему изобретению может представлять собой пептид, выбранный из группы, состоящей из пептидов, показанных в Таблице 1 ниже.

Таблица 1



Пример	Пептид №	Аминокислотная последовательность							SEQ ID NO
1	002-053	Нур	Gly	Gln	Asp	Val			1
2	002-074	Нур	Gly	Gln	Asp	Leu			2
3	002-075	Нур	Gly	Gln	Asp	Ala			3
4	002-103	Нур	Gly	D-Gln	Asp	Gly			4
5	002-104	Нур	Gly	Gln	D-Asp	Gly			5
6	002-085	D-Нур	Gly	Gln	Asp	Gly			6
7	002-076	Нур	Gly	Gln	Asp	Val	Leu		7
8	002-077	Нур	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu		8
9	002-078	Нур	Gly	Gln	Asp	Ala	Leu		9
10	002-105	Нур	Gly	D-Gln	Asp	Gly	Leu		10
11	002-106	Нур	Gly	Gln	D-Asp	Gly	Leu		11
12	002-107	Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	D-Leu		12
13	002-090	D-Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		13
14	002-055	Нур	Gly	Gln	Asp	Val	Leu	Ala	14
15	002-080	Нур	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu	Ala	15
16	002-081	Нур	Gly	Gln	Asp	Ala	Leu	Ala	16
17	002-084	Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala-IPE	17
18	002-108	Нур	Gly	D-Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	18
19	002-109	Нур	Gly	Gln	D-Asp	Gly	Leu	Ala	19
20	002-110	Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	D-Leu	Ala	20
21	002-111	Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	D-Ala	21
22	002-086	цис-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			22
23	002-087	транс-4NH <sub>2</sub> -Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			23
24	002-088	4,4-дифтор-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			24
25	002-089	4-метилен-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			25
26	002-100	4,4-диметил-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			26
27	002-091	цис-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		27

28	002-092	транс-4NH <sub>2</sub> -Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		28
29	002-093	4,4-дифтор-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		29
30	002-094	4-метилен-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		30
31	002-101	4,4-диметил-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		31
32	002-095	D-Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	32
33	002-096	цис-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	33
34	002-099	4-метилен-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	34
35	002-102	4,4-диметил-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	35
36	002-130	Нур	Gly	Gln	Glu	Gly			36
37	002-170	Нур	Gly	Gln	Glu	Val			37
38	002-167	Нур	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu		38
39	002-168	Нур	Gly	Gln	Glu	Val	Leu		39
40	002-132	Нур	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Ala	40
41	002-165	Нур	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	41
42	002-166	Нур	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Ala	42
43	002-175	Нур	Gly	Gln	Glu	Aib	Leu	Ala	43
44	002-176	Нур	Gly	Gln	Glu	трет-Leu	Leu	Ala	44
45	002-177	Нур	Gly	Gln	Glu	фенил-Gly	Leu	Ala	45

В настоящем документе термин «дистрофия желтого пятна» относится к заболеванию, при котором зрение снижается по мере ухудшения функции макулы из-за старения, генетических факторов, токсичности, воспаления и т.п., а в тяжелых случаях зрение может быть полностью потеряно.

В настоящем изобретении дистрофия желтого пятна может включать влажную дистрофию желтого пятна, сухую дистрофию желтого пятна и возрастную дистрофию желтого пятна, но не ограничивается ими.

В контексте настоящего изобретения термин «хориоидальная неоваскуляризация (CNV)» относится к процессу образования новых хориоидальных капилляров. Сосудистая оболочка глаза представляет собой обширную сосудистую оболочку глаза и представляет собой сложную сеть тонких капилляров, которые доставляют питательные вещества к радужной оболочке и сетчатке, расположенным на периферии, где они находятся. Патологически хориоидальная неоваскуляризация представляет собой нарушение субретинального пространства за счет аномальных кровеносных сосудов со стволами, образующимися из сосудистой оболочки, а также структурной деформации и разрушения мембраны Бруха.

В контексте настоящего изобретения термин «неоваскуляризация» относится к процессу формирования новых кровеносных сосудов, то есть развитию новых кровеносных сосудов в клетках, тканях или органах, а «неоваскуляризация» относится к кровеносным сосудам, вновь созданным в результате процесса неоваскуляризации. В контексте настоящего изобретения термины «неоваскуляризация» и «процесс неоваскуляризации» могут использоваться взаимозаменяемо.

Животная модель CNV, используемая в настоящем изобретении, представляет собой мышиную модель, в которой повреждения индуцируются путем облучения лазером хориоидеи мышей C57BL/6 с использованием системы лазерных щелей. Модель CNV, индуцированная лазером, впервые описанная в 1979 году, использует фотокоагуляцию для нарушения мембраны Бруха, чтобы вызвать рост хориоидальной неоваскуляризации в области сетчатки, и по развитию она сходна с неоваскулярным заболеванием в сетчатке человека, то есть влажной дистрофией желтого пятна (влажная AMD), при которой неоваскуляризация возникает из сосудистой оболочки. Кроме того, модель CNV, индуцированная лазером, оказалась успешной в прогнозировании клинической эффективности лечения антивазкулярным фактором роста эндотелия (VEGF) при неоваскулярной AMD и представляет собой модель на животных, используемую на стадии разработки существующих терапевтических агентов (Gong Y, Li J, Sun Y, Fu Z, Liu C-H, Evans L, et al. (2015) Optimization of an Image-Guided Laser-Induced Choroidal Neovascularization Model in Mice. PLoS ONE 10(7)).

Согласно настоящему изобретению Pro представляет собой пролин,  
Нур представляет собой транс-4-гидрокси-L-пролин,  
D Нур представляет собой транс-4-гидрокси-D-пролин,  
цис-4F-Pro представляет собой цис-4-фтор-L-пролин,  
4,4-дифтор-Pro представляет собой 4,4,-дифтор-L-пролин,  
4-метилен-Pro представляет собой 4-метилен-L-пролин,

4,4-диметил Pro представляет собой 4,4-диметил-L-пролин,  
транс-4NH<sub>2</sub>-Pro представляет собой транс-4-амино-L-пролин,  
Gly представляет собой глицин,  
Gln представляет собой глутамин,  
D-Gln представляет собой D-глутамин,  
Ala представляет собой аланин,  
D-Ala представляет собой D-аланин,  
Val представляет собой валин,  
Leu представляет собой лейцин,  
D-Leu представляет собой D-лейцин,  
Ile представляет собой изолейцин,  
Met представляет собой метионин,  
трет-Leu представляет собой трет-лейцин или L- $\alpha$ -трет-бутилглицин,  
Aib представляет собой 2-аминоизомаляную кислоту,  
изопропиловый сложный эфир (IPE) представляет собой производное, в котором  
концевая аминокислотная группа заменена изопропиловым сложным эфиром.

Ser представляет собой серин,  
Thr представляет собой треонин,  
Cys представляет собой цистеин,  
Asn представляет собой аспарагин,  
Phe представляет собой фенилаланин,  
Tyr представляет собой тирозин,  
Trp представляет собой триптофан,  
Lys представляет собой лизин,  
Arg представляет собой аргинин,  
His представляет собой гистидин,  
Asp представляет собой аспарат или аспарагиновую кислоту,  
D-Asp представляет собой D-аспарат или D-аспарагиновую кислоту,  
Glu представляет собой глутамат или глутаминовую кислоту, и  
D-Glu представляет собой D-глутамат или D-глутаминовую кислоту.

В настоящем изобретении полярная аминокислота относится к аминокислоте, боковая цепь которой имеет полярность в химической структуре аминокислоты и включает Thr, Ser, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, His, Lys и Arg, но не ограничивается этим.

В настоящем изобретении неполярная аминокислота относится к аминокислоте, боковая цепь которой не имеет полярности в химической структуре аминокислоты, и включает Met, Leu, Pro, Ala, Gly, Val, Ile и Aib, но не ограничивается этим.

В контексте настоящего изобретения термин «профилактика» относится к любому действию по ингибированию или задержке начала заболевания путем введения композиции, а «лечение» относится к любому действию, при котором симптомы субъекта, подозреваемого в заболевании и страдающего от него, устраняются, улучшаются или благоприятно изменяются при введении композиции.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно с помощью примеров, но следующие примеры предназначены только для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема согласно настоящему изобретению.

### **Пример получения**

Пептид согласно настоящему изобретению был синтезирован на основе ранее известного метода твердофазного пептидного синтеза (SPPS), и способ получения включал следующие стадии.

Стадия 1: замачивание и загрузка смолы

Стадия 2: твердофазный пептидный синтез (SPPS)

Стадия 3: синтез пептида со снятой защитой (глобальное расщепление)

Стадия 4: первичная очистка и концентрирование / вторичная очистка и концентрирование

Стадия 5: сублимационная сушка

Метод твердофазного пептидного синтеза (SPPS) включает следующие стадии: загрузку первой аминокислоты в смолу, снятие защиты с N-конца аминокислоты с помощью Fmoc, а затем выполнение связывания аминокислот в соответствии с аминокислотной последовательностью и синтез защищенный пептид в твердофазном реакторе. Кроме того, связывание аминокислот включает следующие стадии: загрузку первой аминокислоты в смолу и затем удаление Fmoc с N-конца аминокислоты; после завершения реакции удаление растворителя и промывка смолы; присоединение следующей аминокислоты согласно последовательности; после завершения реакции удаление растворителя и промывка смолы; и повторение описанного выше процесса до тех пор, пока не будет получена окончательная аминокислотная последовательность.

Альфа-аминогруппа каждой аминокислоты защищена лабильной в отношении оснований группой Fmoc, а функциональная группа боковой цепи защищена лабильной в кислоте группой. Все аминокислоты, кроме Gly и Aib, находятся в L-конфигурации, и

среди них несколько аминокислот, такие как Нур (tBu), Glu (tBu) и Gln (Trt), имеют уникальную защитную группу. Кроме того, такие аминокислоты, как Ala, Leu, Aib и Gly, не имеют защитной группы боковой цепи. Поэтому после завершения связывания аминокислот в соответствии с последовательностью смолу и защитную группу удаляли из пептида с получением неочищенного пептида. После этого проводили очистку, концентрирование и лиофилизацию для получения пептидных соединений примеров 1 - 45.

### **Тестовый пример 1**

**Оценка эффективности пептида для ингибирования хориоидальная неоваскуляризация: измерение значения флуоресценции (CTF; скорректированная общая флуоресценция) на участке CNV**

Для того, чтобы оценить эффективность пептида согласно настоящему изобретению в ингибировании хориоидальной неоваскуляризации (CNV), был проведен следующий эксперимент.

Глаза мышей C57BL/6 в возрасте 7-8 недель закапывали мидриатическим агентом для расширения зрачков, а мышей анестезировали внутривентриальной инъекцией кетамина (50 мг/кг) и ромпуна (23,32 мг/кг). Систему инъекции лазера на щелевой лампе использовали для облучения лазером сосудистой оболочки каждого глаза мыши четыре раза в направлениях 12 часов, 3 часа, 6 часов и 9 часов. В это время условия лазерного облучения составляли 532 нм, 80 мс и 240 мВт. Сразу после лазерного облучения в стекловидное тело с помощью шприца вводили по 1 мкл каждого пептида в концентрации 10 мг/мл или афлиберцепта в концентрации 20 мг/мл, растворенного в PBS. Через десять дней после введения препарата мышам вводили наркоз и вводили в брюшную полость 2% флуоресцеина для окрашивания кровеносных сосудов. Сетчатку фотографировали через 2–3 минуты после введения флуоресцеина. Размер и значение флуоресценции поражений CNV, индуцированных лазером, измеряли с помощью программы ImageJ, а для уменьшения различий между субъектами рассчитывали CTF (скорректированную общую флуоресценцию) путем удаления фона, а значения каждой группы были сравнены. Результаты всех тестов выражаются как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, а значимость проверялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Крускала-Уоллиса.

Результаты эксперимента показаны в таблице 2 ниже и на фиг. 1 и 2.

Таблица 2

Пример	Пептид №	Аминокислотная последовательность							CTF*
1	002-053	Нур	Gly	Gln	Asp	Val			+++
2	002-074	Нур	Gly	Gln	Asp	Leu			+
3	002-075	Нур	Gly	Gln	Asp	Ala			+
4	002-103	Нур	Gly	D-Gln	Asp	Gly			+
5	002-104	Нур	Gly	Gln	D-Asp	Gly			+
6	002-085	D-Нур	Gly	Gln	Asp	Gly			+
7	002-076	Нур	Gly	Gln	Asp	Val	Leu		++
8	002-077	Нур	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu		++
9	002-078	Нур	Gly	Gln	Asp	Ala	Leu		++
10	002-105	Нур	Gly	D-Gln	Asp	Gly	Leu		+
11	002-106	Нур	Gly	Gln	D-Asp	Gly	Leu		+
12	002-107	Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	D-Leu		+
13	002-090	D-Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		++
14	002-055	Нур	Gly	Gln	Asp	Val	Leu	Ala	++
15	002-080	Нур	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu	Ala	++
16	002-081	Нур	Gly	Gln	Asp	Ala	Leu	Ala	+
17	002-084	Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala-IPE	++
18	002-108	Нур	Gly	D-Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+
19	002-109	Нур	Gly	Gln	D-Asp	Gly	Leu	Ala	+
20	002-110	Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	D-Leu	Ala	+
21	002-111	Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	D-Ala	+
22	002-086	цис-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			+
23	002-087	транс-4NH <sub>2</sub> -Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			++
24	002-088	4,4-дифтор-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			+
25	002-089	4-метилен-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			+
26	002-100	4,4-диметил-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			+
27	002-091	цис-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+++
28	002-092	транс-	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+

		4NH2-Pro							
29	002-093	4,4-дифтор-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+
30	002-094	4-метилен-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+
31	002-101	4,4-диметил-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+
32	002-095	D-Нуп	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+
33	002-096	цис-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+
34	002-099	4-метилен-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+
35	002-102	4,4-диметил-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+
36	002-130	Нуп	Gly	Gln	Glu	Gly			+
37	002-170	Нуп	Gly	Gln	Glu	Val			+
38	002-167	Нуп	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu		+
39	002-168	Нуп	Gly	Gln	Glu	Val	Leu		+
40	002-132	Нуп	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Ala	+
41	002-165	Нуп	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	+
42	002-166	Нуп	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Ala	+
43	002-175	Нуп	Gly	Gln	Glu	Aib	Leu	Ala	++
44	002-176	Нуп	Gly	Gln	Glu	трет-Leu	Leu	Ala	+
45	002-177	Нуп	Gly	Gln	Glu	фенил-Gly	Leu	Ala	+
PBS									-
афлиберцепт									+
*СТФ значение	+	: 300000 – 800000							
	++	: 200000 – 300000							
	+++	: 100000 – 200000							

Как показано в Таблице 2 выше и на фиг. 1 и 2, в результате измерения значения флуоресценции сайта CNV было подтверждено, что пептид согласно настоящему изобретению обладает ингибирующим CNV действием, и в частности, пептиды Примера 1 (002-053), Примера 7 (002-076), Примера 8 (002-077), Примера 9 (002-078), Примера 13 (002-090), Примера 14 (002-055), Примера 15 (002) -080), Примера 17 (002-084), Примера



23 (002-087), Примера 27 (002-091) и Примера 43 (002-175) показали очень превосходную ингибирующую эффективность.

Таким образом, можно видеть, что пептид согласно настоящему изобретению обладает превосходной ингибирующей эффективностью в отношении CNV.

## Тестовый пример 2

### Оценка эффективности пептида для ингибирования хориоидальной неоваскуляризации: оптическая когерентная томография

Для того, чтобы оценить эффективность пептида согласно настоящему изобретению в ингибировании хориоидальной неоваскуляризации (CNV), был проведен следующий эксперимент.

Глаза мышей C57BL/6 в возрасте 7-8 недель закапывали мидриатическим агентом для расширения зрачков, а мышей анестезировали внутривенной инъекцией кетамина (50 мг/кг) и ромпуна (23,32 мг/кг). Систему инъекции лазера на щелевой лампе использовали для облучения лазером сосудистой оболочки каждого глаза мыши четыре раза в направлениях 12 часов, 3 часа, 6 часов и 9 часов. В это время условия лазерного облучения составляли 532 нм, 80 мс и 240 мВт. Сразу после лазерного облучения в стекловидное тело с помощью шприца вводили по 1 мкл каждого пептида в концентрации 10 мг/мл или афлиберцепта в концентрации 20 мг/мл, растворенного в PBS. Через десять дней после введения препарата мышам вводили анестезию и повреждения CNV, вызванные лазером, рассчитывали и выражали в  $\mu\text{m}^2$  с использованием программы ImageJ путем передачи луча OCT для каждого ожога. Результаты всех тестов выражаются как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, а значимость проверялась с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Крускала-Уоллиса.

Результаты эксперимента показаны в таблице 3 ниже и на фиг. 3 и 4.

Таблица 3

Пример	Пептид №	Аминокислотная последовательность							Размер поражения ( $\mu\text{m}^2$ )
1	002-053	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val			5,636
3	002-075	Hyp	Gly	Gln	Asp	Ala			6,491
7	002-076	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val	Leu		6,046
13	002-090	D-Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		6,395
14	002-055	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val	Leu	Ala	5,407

15	002-080	Нур	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu	Ala	6,672
17	002-084	Нур	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala-IPE	5,978
34	002-099	4-метилен- Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	8,603
37	002-170	Нур	Gly	Gln	Glu	Val			5,775
41	002-165	Нур	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	4,960
42	002-166	Нур	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Ala	6,102
43	002-175	Нур	Gly	Gln	Glu	Aib	Leu	Ala	5,393
PBS									10,428
афлиберцепт									5,437

Как показано в таблице 3 выше и на фиг. 3 и 4, в результате измерения размера поражения CNV было подтверждено, что размер поражения CNV уменьшался при инъекции пептида согласно настоящему изобретению. Таким образом, можно видеть, что пептид согласно настоящему изобретению обладает превосходной ингибирующей эффективностью в отношении CNV.

### Тестовый пример 3

#### Оценка эффективности пептида для ингибирования хориоидальной неоваскуляризации: электроретинография

Для того, чтобы оценить эффективность пептида согласно настоящему изобретению в ингибировании хориоидальной неоваскуляризации (CNV), был проведен следующий эксперимент.

Глаза мышей C57BL/6 в возрасте 7-8 недель закапывали мидриатическим агентом для расширения зрачков, а мышей анестезировали внутрибрюшинной инъекцией кетамина (50 мг/кг) и ромпуна (23,32 мг/кг). Систему инъекции лазера на щелевой лампе использовали для облучения лазером сосудистой оболочки каждого глаза мыши четыре раза в направлениях 12 часов, 3 часа, 6 часов и 9 часов. В это время условия лазерного облучения составляли 532 нм, 80 мс и 240 мВт. Сразу после лазерного облучения в стекловидное тело с помощью шприца вводили по 1 мкл каждого пептида в концентрации 10 мг/мл или афлиберцепта в концентрации 20 мг/мл, растворенного в PBS. Для анализа электроретинограммы проводили темновую адаптацию в течение более 12 часов. Мышей подвергали мидриазу в темной комнате и вводили под наркоз, а затем проводили электроретинографию путем присоединения заземляющего электрода к хвосту,

референтного электрода к голове и роговичного электрода к роговице. Значения ответа были получены путем стимуляции сетчатки одним белым светом с интенсивностью вспышки  $0,9 \text{ кд} \cdot \text{сек}/\text{м}^2$  а амплитуда, которая определялась от впадины а-волны до пика b-волны, составляла измеряется и оценивается как показатель функции сетчатки. Результаты всех тестов выражаются как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, а значимость проверялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия Крускала-Уоллиса.

Результаты эксперимента показаны в таблице 4 ниже и на фиг. 5.

Таблица 4

Пример	Пептид №	Аминокислотная последовательность							Амплитуда b-волны (мкВ)
37	002-170	Нур	Gly	Gln	Glu	Val			400
41	002-165	Нур	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	510
42	002-166	Нур	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Ala	380
43	002-175	Нур	Gly	Gln	Glu	Aib	Leu	Ala	371
Нативный									353
PBS									240
афлиберцепт									398

Как показано в Таблице 4 выше и на фиг. 5, в результате измерения амплитуды b-волны было подтверждено, что амплитуда b-волны увеличивалась при инъекции пептида согласно настоящему изобретению. Таким образом, можно видеть, что пептид согласно настоящему изобретению обладает превосходной ингибирующей эффективностью в отношении CNV.

#### Тестовый пример 4

##### Оценка стабильности пептида

Для того, чтобы оценить стабильность пептида согласно настоящему изобретению, проводили следующий эксперимент.

Стабильность пептида подтверждали анализом содержания в водном растворе при  $40^\circ\text{C}$ , влажности 75% и строгих условиях и анализировали с помощью ВЭЖХ при следующих условиях.

Колонка для анализа: C18 (4,6 Y 250 мм, 5 мкм, YMC Hydrosphere)

Длина волны анализа: спектрофотометр ультрафиолетового поглощения (210 нм).

Объем инъекции/скорость потока: 10 мкл/0,8 мл/мин.

Температура колонки: 45 °С.

Подвижная фаза: смесь 0,1 М фосфатного буфера и метанола (83:17).

Результаты эксперимента показаны в Таблице 5 ниже.

Таблица 5

Пример	Пептид №.	Исходное содержание (%)	Содержание через 7 дней (%)	Скорость снижения (%)
40	002-132	96.123	95.685	0.438
41	002-165	98.155	97.555	0.600
43	002-175	96.917	96.562	0.355
44	002-176	98.390	97.785	0.605
45	002-177	98.586	98.147	0.439

Как показано в Таблице 5 выше, в результате оценки стабильности было подтверждено, что содержание всех пептидов согласно настоящему изобретению поддерживалось на уровне около 95% или более через 7 дней, а скорость снижения через 7 дней также была меньше чем около 1%, что указывает на то, что стабильность была очень превосходной. В частности, пептид примера 43 (002-175) показал самую превосходную стабильность. Таким образом, можно видеть, что пептид согласно настоящему изобретению обладает превосходной стабильностью.

### **Тестовый пример 5**

#### **Оценка растворимости пептида**

Для того, чтобы оценить растворимость пептида согласно настоящему изобретению, был проведен эксперимент следующим образом.

Тест на растворимость проводился на основе метода Корейской Фармакопеи, и растворимость определяли как степень, в которой 0,1 г пептида растворялись в течение 30 минут при добавлении к 10 мл воды и энергичном встряхивании в течение 30 секунд каждые 5 минут при температуре 20°C ± 5 °C.

Результаты эксперимента показаны в Таблице 6 ниже.

Таблица 6

Пример	Пептид №.	Растворимость (мг/мл)
40	002-132	330.0
43	002-175	500.0
44	002-176	100.0

Как показано в Таблице 6 выше, в результате измерения растворимости, пептид согласно настоящему изобретению показал превосходную растворимость, и, в частности, пептид примера 43 (002-175) показал превосходную растворимость. Следовательно, можно видеть, что пептид согласно настоящему изобретению обладает превосходной растворимостью.

### **Тестовый пример 6**

#### **Оценка эффективности глазных капель, содержащих пептид, для ингибирования хориоидальной неоваскуляризации**

Чтобы оценить эффективность глазных капель, содержащих пептид примера 43 (002-175), который, как было подтверждено в приведенных выше примерах испытаний, является превосходным пептидом, для ингибирования хориоидальной неоваскуляризации (CNV), был проведен следующий эксперимент.

Глаза мышей C57BL/6 в возрасте 7-8 недель закапывали мидриатическим агентом для расширения зрачков, а мышей анестезировали внутрибрюшинной инъекцией кетамина (50 мг/кг) и ромпуна (23,32 мг/кг). Систему инъекции лазера на щелевой лампе использовали для облучения лазером сосудистой оболочки каждого глаза мыши четыре раза в направлениях 12 часов, 3 часа, 6 часов и 9 часов. В это время условия лазерного облучения составляли 532 нм, 80 мс и 240 мВт. Через три дня после лазерного облучения и перед введением препарата в стекловидное тело соответственно с помощью шприца вводили 1 мкл афлиберцепта в концентрации 20 мг/мл, растворенного в PBS, и препараты, приготовленные в разных концентрациях, вводили в стекловидное тело соответственно. закапывали в оба глаза дважды в день (5 мкл/глаз, утром в 9:00 и вечером в 04:00) в течение 11 дней. Через шесть, десять и четырнадцать дней после лазерной индукции мышей подвергали наркозу и вводили в брюшную полость 2% флуоресцеина для окрашивания кровеносных сосудов. Сетчатку фотографировали через 2–3 минуты после введения флуоресцеина. Размер и значение флуоресценции поражений CNV, индуцированных лазером, измеряли с помощью программы ImageJ, а для уменьшения различий между субъектами рассчитывали STF (скорректированную общую

флуоресценцию) путем удаления фона и сравнивали значения каждой группы. Кроме того, через шесть, десять и четырнадцать дней после лазерной индукции мышей подвергали анестезии, а поражения CNV, вызванные лазером, рассчитывали и выражали в  $\mu\text{m}^2$  с использованием программы ImageJ путем передачи луча ОКТ для каждого ожога. Результаты всех тестов выражены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, значимость проверялась с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела-Уоллиса, а результаты эксперимента показаны на фиг. 6–9.

Как показано в фиг. 6 и 7: результат измерения значения флуоресценции сайта CNV глазных капель, содержащих пептид примера 43 (002-175) согласно настоящему изобретению, продемонстрировали превосходную эффективность ингибирования CNV, в частности, глазные капли показали более превосходную ингибирующую эффективность по сравнению с афлиберцептом, группой положительного контроля, после 14 дней приема.

Кроме того, как показано на фиг. 8 и 9 в результате измерения размера поражения CNV было подтверждено, что размер поражения CNV уменьшался при введении глазных капель, содержащих пептид примера 43 (002-175) согласно настоящему изобретению, и, в частности, размер был уменьшен до аналогичного уровня по сравнению с афлиберцептом, группой положительного контроля.

Таким образом, можно видеть, что глазные капли, содержащие пептид примера 43 (002-175) согласно настоящему изобретению, обладают превосходной эффективностью ингибирования CNV.

### **Тестовый пример 7**

#### **Оценка эффективности глазных капель, содержащих пептид, для ингибирования неоваскуляризации**

Симптомом неоваскулярной макулярной дистрофии является ангиоматозная пролиферация сетчатки (РАП), которая возникает примерно у 12–15 % пациентов, у которых впервые диагностирована неоваскулярная дистрофия желтого пятна. Между тем, известно, что *Vldlr* является одним из функциональных генов-кандидатов для дистрофии желтого пятна человека, а у мышей, у которых *Vldlr* нокаутирован (-/-), наблюдается пролиферация гемангиомы сетчатки наряду с субретинальной неоваскуляризацией. Таким образом, чтобы оценить эффективность ингибирования неоваскуляризации глазных капель, содержащих пептид примера 43 (002-175), который, как было подтверждено в приведенных выше примерах испытаний, является превосходным пептидом, на мышах с нокаутом *Vldlr* (-/-), животной модели неоваскулярной макулярной дистрофии, эксперимент проводили следующим образом.

В возрасте от 6 недель (P42) до 14 недель (P98) мышам Vldlr<sup>-/-</sup> вводили глазные капли, содержащий пептид примера 43 (002-175) два раза в день, а группа положительного контроля — афлиберцепт в концентрации 20 мг/мл. был введен внутриглазно однократно, по 1 мкл, в стекловидное тело мышей в возрасте 6 недель. В глаза мышам вводили мидриатик для расширения зрачков, затем мышам вводили анестезию внутривентриальной инъекцией кетамина (50 мг/кг) и ромпуна (23,32 мг/кг), а в глаз вводили 2% флуоресцеина. брюшную полость для окрашивания сосудов. Изображения были получены с помощью флуоресцентной визуализации сетчатки, а площадь поражения была рассчитана с использованием программы ImageJ. Результаты эксперимента показаны на фиг. 10 и 11.

Как показано на фиг. 10 и 11, в результате расчета площади новых сосудов, размер поражения в группе, получавшей афлиберцепт (AF), которая является группой положительного контроля, быстро снижалась через 1 неделю после приема (P49), но размер поражения снова постепенно увеличивался со 2-й недели и достигал размера, аналогичного размеру в группе. вводили вместе с носителем, группа отрицательного контроля, через 8 недель (P98). С другой стороны, в группе, которой вводили глазные капли, содержащие пептид примера 43 (002-175) согласно настоящему изобретению размер поражения постепенно уменьшался, и было показано, что размер поражения уменьшился после 8 недель введения (P98).

Таким образом, можно видеть, что глазные капли, содержащие пептид примера 43 (002-175) согласно настоящему изобретению, обладают превосходной эффективностью ингибирования неоваскуляризации.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна, содержащая пептид, представленный следующей формулой 1:

[Формула 1]

$X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$

в формуле  $X_1$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

$X_2$  представляет собой глицин,

$X_3$  представляет собой глутамин или D-глутамин,

$X_4$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

$X_5$  представляет собой неполярную аминокислоту,

$X_6$  отсутствует или представляет собой лейцин или D-лейцин, и

$X_7$  отсутствует или представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина,

где, когда  $X_6$  отсутствует,  $X_7$  также отсутствует.

2. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна по п. 1, где

в формуле  $X_1$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

$X_2$  представляет собой глицин,

$X_3$  представляет собой глутамин или D-глутамин,

$X_4$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

$X_5$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из глицина, фенилглицина, аланина, валина, лейцина, трет-лейцина и 2-аминоизомасляной кислоты,

$X_6$  отсутствует или представляет собой лейцин или D-лейцин, и

$X_7$  отсутствует или представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина.



3. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна по п. 1, где

в формуле  $X_1$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

$X_2$  представляет собой глицин,

$X_3$  представляет собой глутамин или D-глутамин,

$X_4$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

$X_5$  представляет собой неполярную аминокислоту,

$X_6$  представляет собой лейцин или D-лейцин, и

$X_7$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина.

4. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна по п. 1, где

в формуле  $X_1$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

$X_2$  представляет собой глицин,

$X_3$  представляет собой глутамин или D-глутамин,

$X_4$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аспартата, D-аспартата, глутамата и D-глутамата,

$X_5$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из глицина, фенилглицина, аланина, валина, лейцина, трет-лейцина и 2-аминоизомасляной кислоты,

$X_6$  представляет собой лейцин или D-лейцин, и

$X_7$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина.

5. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна по п. 1, где

в формуле  $X_1$  представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из пролина, транс-4-гидрокси-L-пролина, транс-4-гидрокси-D-пролина, цис-4-фтор-L-пролина, 4,4,-дифтор-L-пролина, 4-метилен-L-пролина, 4,4-диметил-L-пролина и транс-4-амино-L-пролина,

X<sub>2</sub> представляет собой глицин,  
X<sub>3</sub> представляет собой глутамин или D-глутамин,  
X<sub>4</sub> представляет собой глутамат или D-глутамат,  
X<sub>5</sub> представляет собой 2-аминоизомасляную кислоту,  
X<sub>6</sub> представляет собой лейцин или D-лейцин, и  
X<sub>7</sub> представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аланина, D-аланина и изопропилового сложного эфира аланина.

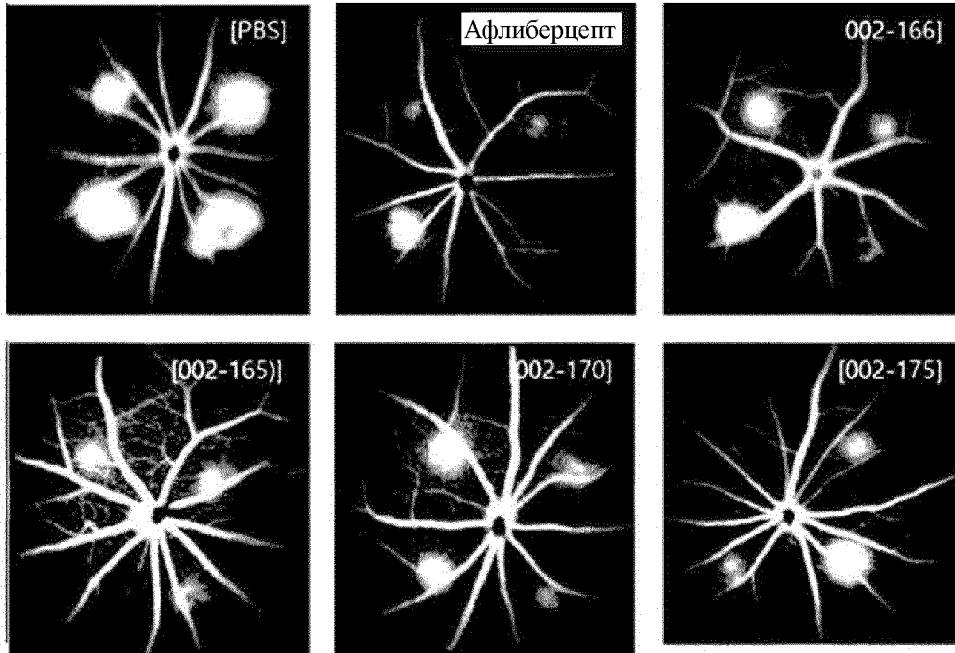
6. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна по п. 1, где фармацевтическая композиция содержит любой пептид, выбранный из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей согласно SEQ ID NO: 1 - 45.

7. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна по п. 1, где фармацевтическая композиция содержит пептид, состоящий из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 43.

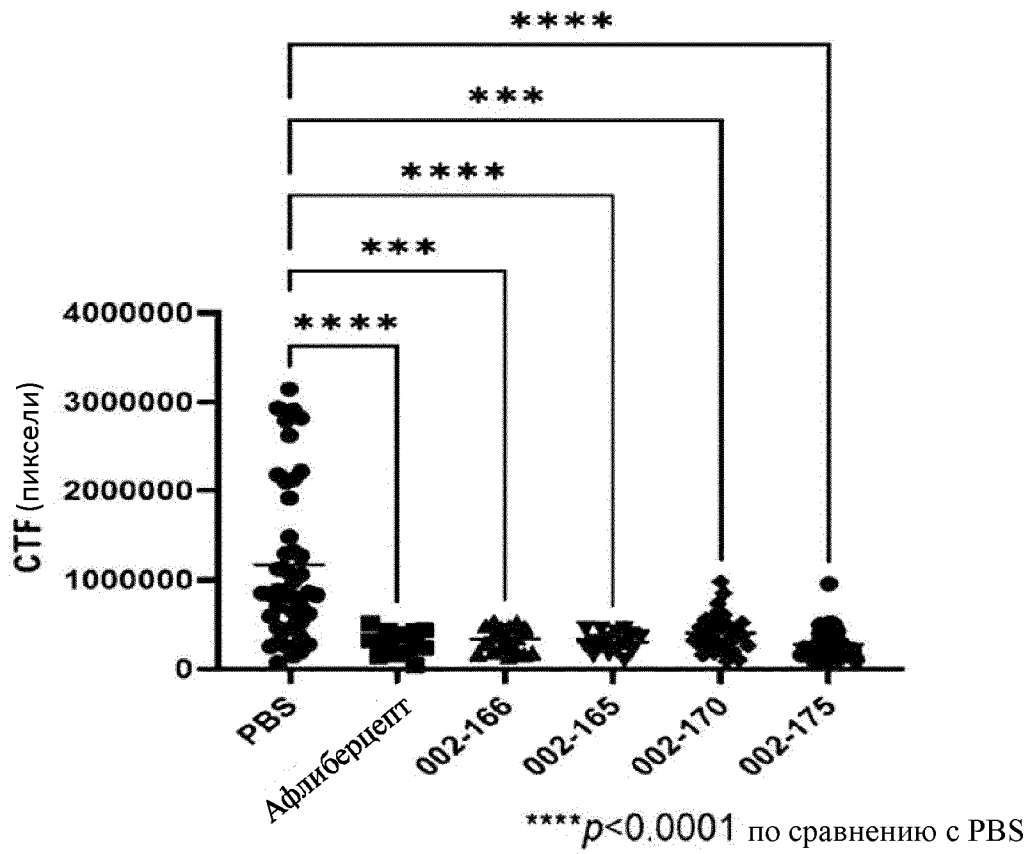
8. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна по любому из пп. 1 - 7, где пептид ингибирует хориоидальную неоваскуляризацию (CNV).

9. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения дистрофии желтого пятна по п. 1, где дистрофия желтого пятна представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из влажной дистрофии желтого пятна, сухой дистрофии желтого пятна и возрастной дистрофии желтого пятна.

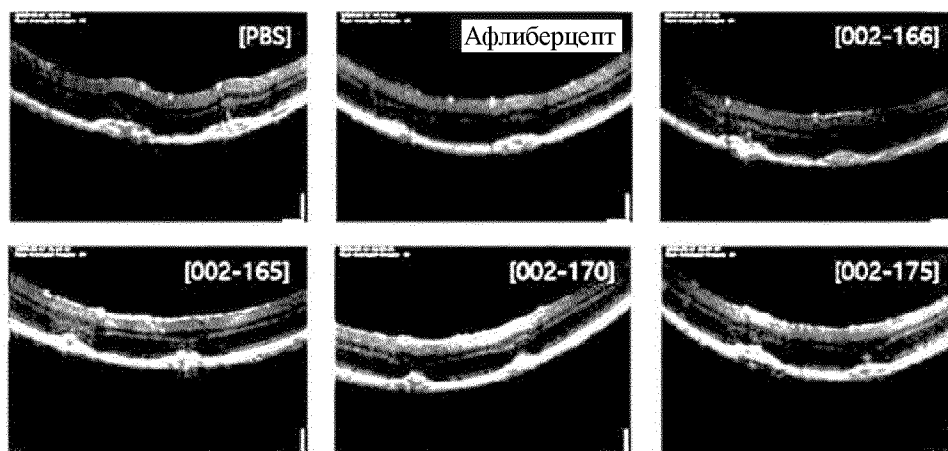
Фиг. 1



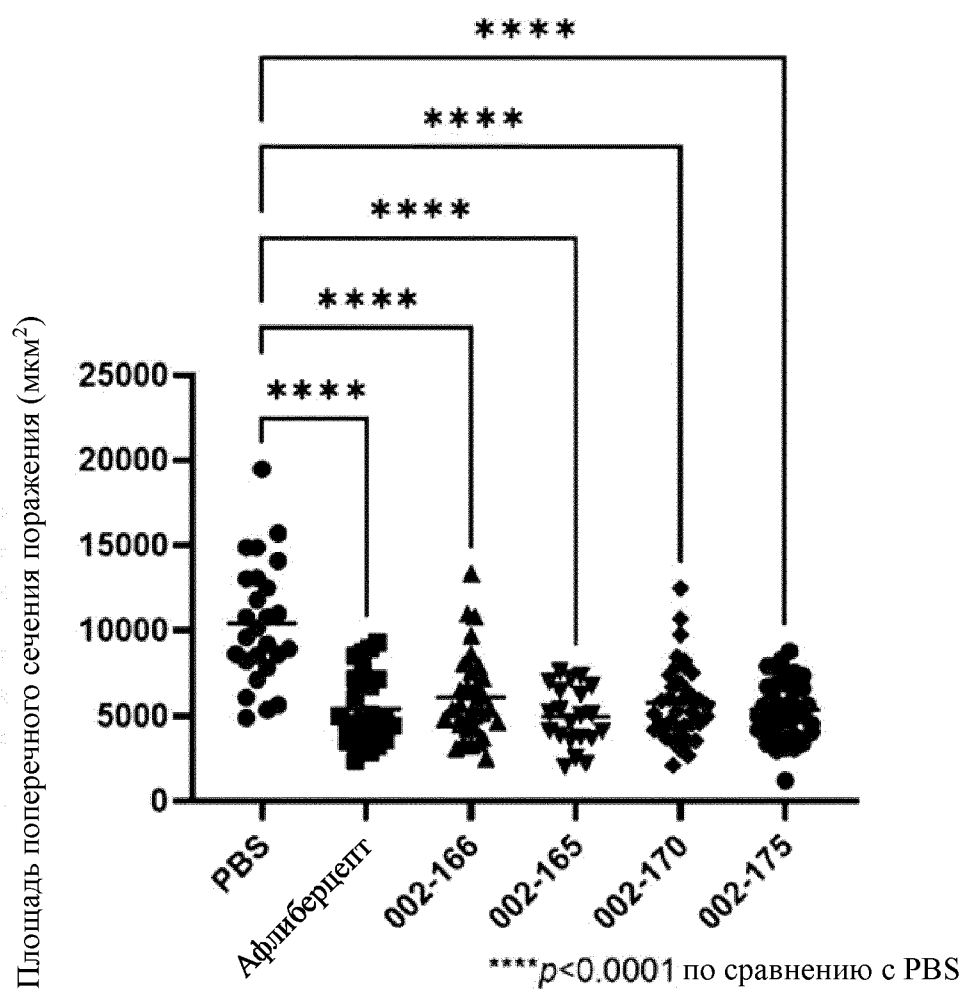
Фиг. 2



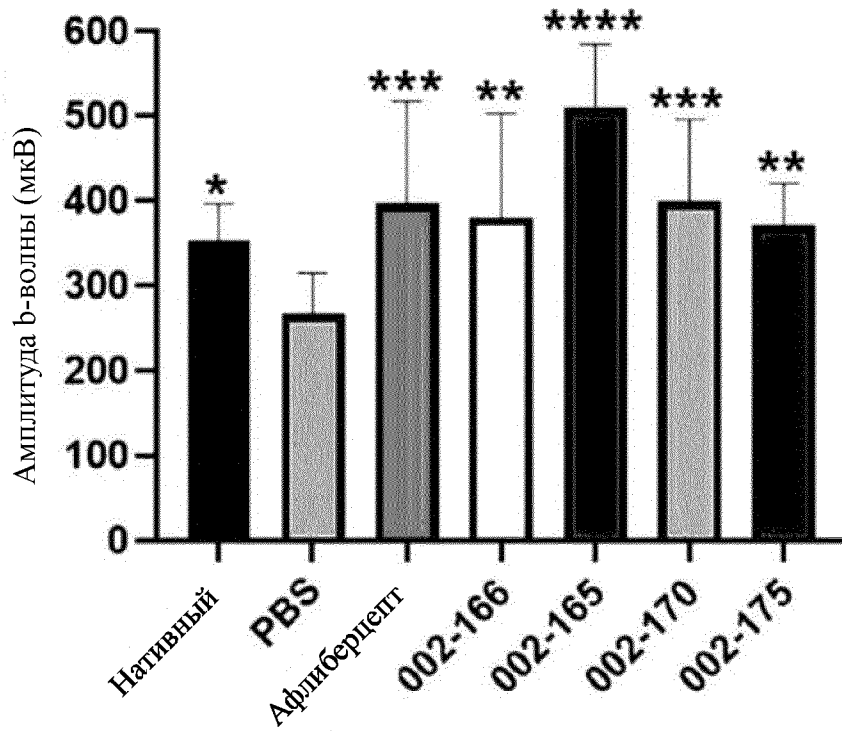
Фиг. 3



Фиг. 4

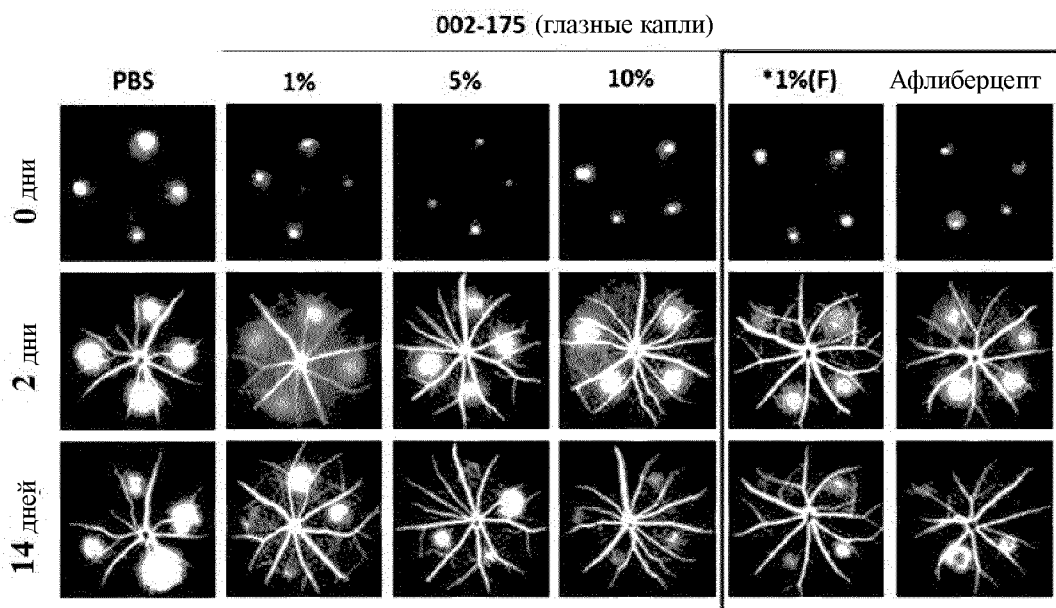


Фиг. 5



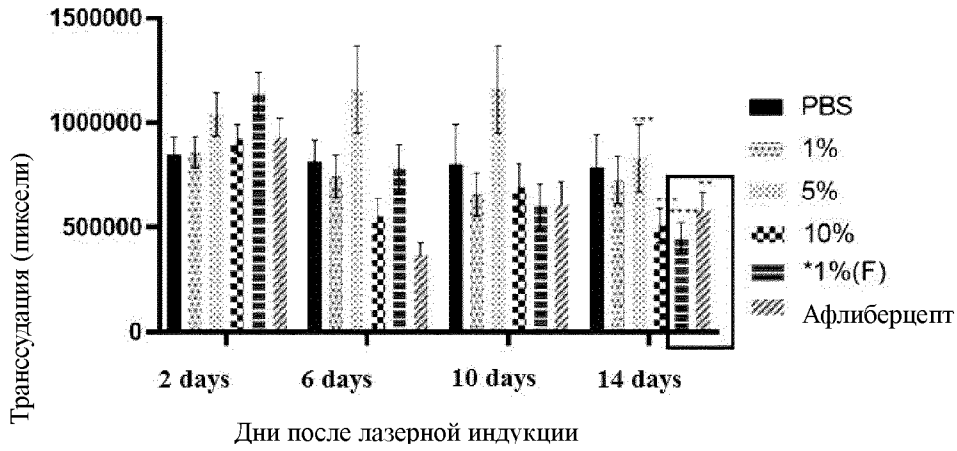
\* $P < 0.05$  по сравнению с PBS  
 \*\*\*\* $P < 0.0001$  по сравнению с PBS

Фиг. 6



\*1%(F): 1% 002-175 получение глазных капель

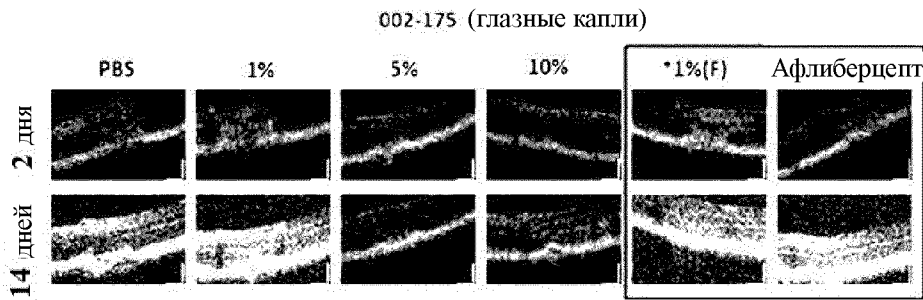
Фиг. 7



\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$  по сравнению с 2 дня после лазерной индукции

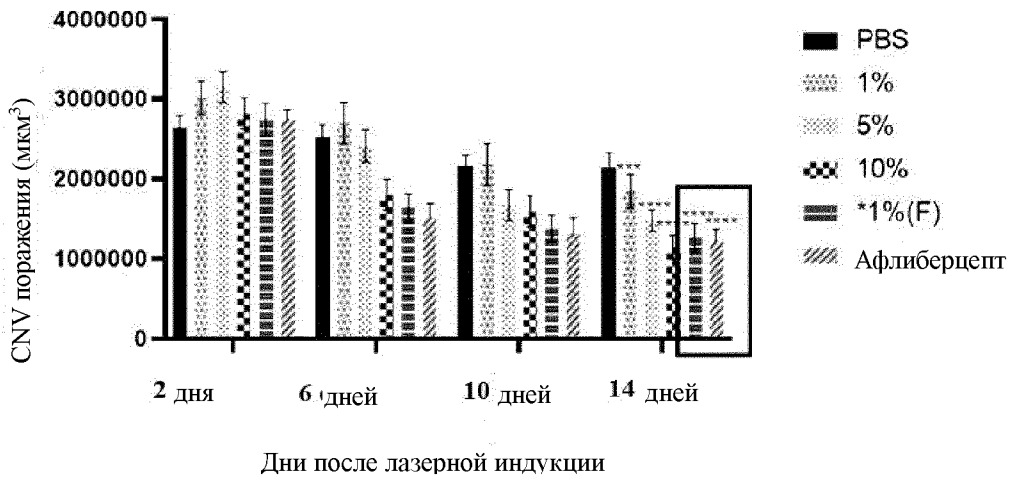
\*1%(F): 1% 002-175 получение глазных капель

Фиг. 8



\*1%(F): 1% 002-175 получение глазных капель

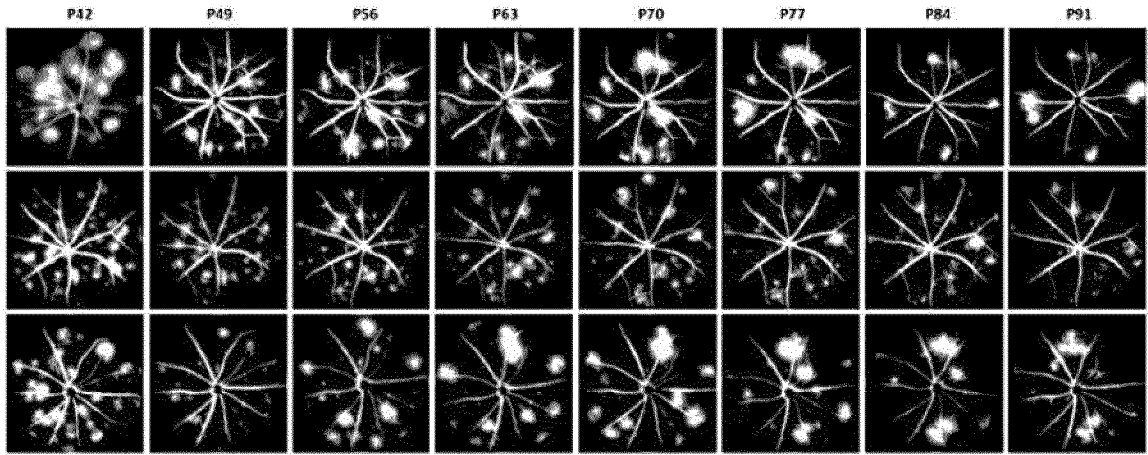
Фиг. 9



\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$  по сравнению с 2 дня после лазерной индукции

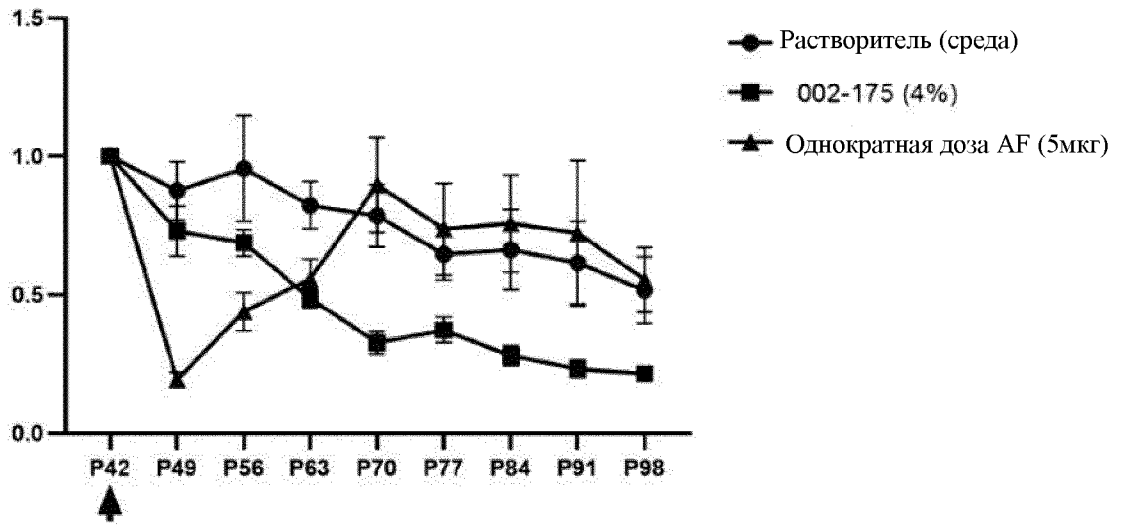
Однократная доза AF (5мкг) 002-175 (4%) Растворитель (носитель)

Фиг. 10



Фиг. 11

Сайт неоваскуляризации (нормализованный)



P: Дни после рождения