



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005118108/14, 27.10.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.10.2003

(30) Конвенционный приоритет:
12.11.2002 US 60/425,576

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006

(45) Опубликовано: 20.05.2008 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2000111469 A, 27.02.2002. WO 0008048, 17.02.2000. KR 20020051859, 29.06.2002. ДАВЫДОВА И.В. Функциональное состояние сосудов глаза и головного мозга у пациентов с дегенеративными заболеваниями зрительного нерва. Актуальные проблемы офтальмологии, 1997, с.215-219. KITAZONO M. et al. "Histone deacetylase inhibitor FR901228 enhances adenovirus infection of hematopoietic cells". Blood, 2002 Mar 15; 99(6): 2248-51.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
14.06.2005

(86) Заявка РСТ:
US 03/33873 (27.10.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/043348 (27.05.2004)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):
ХЕЛЛБЕРГ Пегги Э. (US)

(73) Патентообладатель(и):
АЛЬКОН, ИНК. (CH)

(54) ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине, в частности к офтальмологии, и касается применения ингибиторов гистондеацетилазы для лечения дегенеративных заболеваний глаз.

Лечебный эффект обусловлен защитным действием ингибиторов гистондеацетилазы по отношению к ретинальным ганглиозным клеткам при воздействии цитотоксических факторов. 3 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/435 (2006.01)**A61P 27/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005118108/14, 27.10.2003**(24) Effective date for property rights: **27.10.2003**(30) Priority:
12.11.2002 US 60/425,576(43) Application published: **20.01.2006**(45) Date of publication: **20.05.2008 Bull. 14**(85) Commencement of national phase: **14.06.2005**(86) PCT application:
US 03/33873 (27.10.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/043348 (27.05.2004)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**(72) Inventor(s):
KhELLBERG Peggi Eh. (US)(73) Proprietor(s):
AL'KON, INK. (CH)**(54) INHIBITORS OF HYSTONE DEACETYLASE FOR TREATMENT OF DEGENERATIVE EYE DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to use of histone deacetylase inhibitors in treatment of degenerative eye diseases.

EFFECT: therapeutic effect is conditioned by protective activity of histone deacetylase inhibitors in relation to retinal ganglionic cells under cytotoxic exposure.

6 ex, 4 cl

Настоящее изобретение касается соединений, которые действуют как ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), для лечения пациентов, страдающих от острых или хронических дегенеративных состояний или заболеваний глаз.

Предпосылки изобретения

5 Данная заявка заявляет приоритет заявки США 60/425576, поданной 12 ноября 2002.

Глаукома представляет семейство заболеваний, каждое из которых отличается конкретной характеристикой данной формы заболевания. Первичная открытоугольная глаукома (POAG) характеризуется типичными глаукоматозными изменениями топографии головки зрительного нерва, дугообразными скотомами в поле зрения, открытым углом и
10 обычно связана с повышенным внутриглазным давлением (IOP). Глаукома с нормальным давлением (NTG) или глаукома с пониженным давлением очень похожи на POAG за исключением того, что IOP у данных пациентов находится в пределах нормы. Другие формы глаукомы включают закрытоугольную глаукому и пигментную дисперсионную глаукому. Все эти формы глаукомы похожи тем, что пациенты страдают от длительного
15 снижения слоя нервных волокон и поля зрения. Современные терапии для лечения глаукомы, в частности POAG и NTG, стараются замедлить прогресс снижения поля зрения посредством уменьшения и регулирования внутриглазного давления. Это выполняют при помощи лекарств, снижающих IOP, или трабекулопластики с применением аргонowego лазера (ALT) и/или фильтрационной хирургии глаукомы (GFS). Длительные исследования
20 показывают, что эффекты по снижению IOP (даже у NTG-пациентов) эффективны в замедлении развития данного заболевания у некоторых пациентов. К сожалению, есть пациенты, продолжающие терять поле зрения, несмотря на снижение IOP.

Разработаны лекарственные терапии, которые снижают IOP и обеспечивают дополнительную защиту сетчатки и головки зрительного нерва. На животных моделях
25 показано, что такие соединения как бетаксолол и бримонидин являются нейрозащитными. Предполагают, что оба они обеспечивают нейрозащиту при глаукоме посредством прямого проникания к задней стенке глаза после локального глазного введения. Полагают, что нейрозащитные свойства бетаксолола являются результатом его активности по блокировке кальциевых каналов и способности стимулировать экспрессию ключевых нейрозащитных
30 факторов, таких как CNTF, bFGF и BDNF. Бримонидин является α_2 -агонистом, и считается, что он стимулирует производство bFGF.

Возрастная дегенерация желтого пятна (AMD) является главной причиной слепоты в старости, причем процент слепоты увеличивается от 20% у людей 65 лет до 37% у людей 75 лет или старше. Неэкссудативная AMD (сухая AMD) характеризуется накоплением
35 старческих бляшек и атрофией фоторецепторов палочек и колбочек во внешней части сетчатки, ретинальном пигментном эпителии (RPE), оболочке Бруха и капиллярных сосудах; тогда как экссудативная AMD ведет к хориоидальному новообразованию кровеносных сосудов (Green и Enger, Ophthalmol, Vol.100: 1519-1535, 1993; Green et al., Ophthalmol, Vol.92: 615-627, 1985; Green and Key, Trans Am Ophthalmol Soc, Vol.75: 180-254, 1977; Bressler et al., Retina, Vol.14: 130-142, 1994; Schneider et al., Retina, Vol.18: 242-250, 1998; Green and Kuchle, In: Yannuzzi, LA., Flower, R.W., Slakter, J.S. (Eds.), Indocyanine Green Angiography, St. Louis: Mosby, pg. 151-156, 1997). Пигментная дегенерация сетчатки (RP) представляет группу наследственных дистрофий, характеризующихся дегенерацией палочек при вторичной атрофии
40 фоторецепторов колбочек и подлежащего пигментного эпителия (Pruett, Trans Am Ophthalmol Soc., Vol.81: 693-735, 1983; Heckenlively, Trans Am Ophthalmol Soc., Vol.85: 438-470, 1987; Pagon, Sur Ophthalmol, Vol.33: 137-177, 1988; Berson, Invest Ophthalmol Vis Sci., Vol.34: 1659-1676, 1993; Nickells and Zack, Ophthalmic Genet, Vol.17: 145-165, 1996). Патогенез ретинальных дегенеративных заболеваний, таких как
45 AMD и RP, является многоаспектным и может быть инициирован внешними факторами у обычных индивидуумов или тех, кто предрасположен генетически. На сегодняшний день отображено или клонировано более 100 генов, которые могут быть связаны с различными внешними ретинальными патологическими изменениями.

Воздействие света представляет собой внешний фактор, который идентифицируют как фактор, способствующий развитию ретинальных дегенеративных нарушений, таких как AMD (Young, *Sur Ophthal*, Vol.32: 252-269, 1988; Taylor, et al., *Arch Ophthal*, Vol.110: 99-104, 1992; Cruickshank, et al., *Arch Ophthal*, Vol.111: 514-518, 1993). Показано,

5 что фотоокислительный стресс, ведущий к световому повреждению клеток сетчатки, является полезной моделью для изучения дегенеративных заболеваний сетчатки по следующим причинам: происходит повреждение, главным образом, фоторецепторов и ретинального пигментного эпителия (RPE) внешней части сетчатки, тех же клеток, которые подвергаются воздействию при гередодегенеративных заболеваниях (Noell et al.,
10 *Invest Ophthal Vis Sci*, Vol.5: 450-472, 1966; Bressler et al., *Sur Ophthal*, Vol.32: 375-413, 1988; Curcio et al., *Invest Ophthal Vis Sci*, Vol.37: 1236-1249, 1996); апоптоз представляет собой механизм гибели клеток, при котором утрачиваются фоторецепторные и RPE-клетки при сухой AMD и RP, а также в результате последующего индуцированного фотоокислением поражения клеток (Ge-Zhi et al., *Trans AM Ophthal Soc*, Vol.4: 411-430, 1996; Abler et al., *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, Vol.92: 177-189, 1996; Nickells and Zack, *Ophthalmic Genet*, Vol.17: 145-165, 1996); свет
15 рассматривается как внешний фактор риска для развития AMD и RP (Taylor et al., *Arch Ophthalmol*, Vol.110: 99-104, 1992; Naash et al., *Invest Ophthal Vis Sci*, Vol.37: 775-782, 1996); и показано также, что терапевтические вмешательства, которые ингибируют фотоокислительное поражение, являются эффективными на моделях
20 гередодегенеративных заболеваний сетчатки у животных (LaVail et al., *Proc Nat Acad Sci*, Vol.89: 11249-11253, 1992; Fakforovich et al., *Nature*, Vol.347: 83-86, 1990; Frasson et al., *Nat. Med.* Vol.5: 1183-1187, 1990).

На разных животных моделях идентифицирован ряд различных классов соединений,
25 которые минимизируют ретинальное фотоокислительное повреждение. Они включают: антиоксиданты, такие как аскорбат (Organisciak et al., *Invest Ophthal Vis Sci*, Vol.26: 1589-1598, 1985), диметилтиокарбамид (Organisciak et al., *Invest Ophthal Vis Sci*, Vol.33: 1599-1609, 1992; Lam et al., *Arch Ophthal*, Vol.108: 1751-1752, 1990), α -токоферол (Kozaki et al., *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, Vol.98: 948-954, 1994) и β -каротин (Rapp et al.,
30 *Cur Eye Res*, Vol.15: 219-232, 1995); кальциевые антагонисты, такие как флунаризин (Li et al., *Exp Eye Res*, Vol.56: 71-78, 1993; Edward et al., *Arch Ophthal*, Vol.109: 554-622, 1992; Collier et al., *Invest Ophthal Vis Sci*, Vol.36: S516); факторы роста, такие как основной фактор роста фибробластов, фактор роста нервов, выделенный из головного мозга, цилиарный нейротрофический фактор и интерлейкин-1 β (LaVail et al., *Proc Nat Acad Sci*, Vol.89: 11249-11253, 1992); глюкокортикоиды, такие как метилпреднизолон (Lam et al., *Graefes Arch Clin Exp Ophthal*, Vol.231: 729-736, 1993) и дексаметазон (Fu et al., *Exp Eye Res*, Vol.54: 583-594, 1992); хелатообразователи железа, такие как десферриоксамин (Li et al., *Cur Eye Res*, Vol.2: 133-144, 1991); NMDA-антагонисты, такие как элипродил и MK-801 (Collier et al., *Invest Ophthal Vis Sci*, Vol. 40: S159, 1999).

40 Гистонацетилтрансфераза/деацетилазы являются важными участниками в хроматиновой модели высшего порядка и генной транскрипции. Ацетилирование гистонов связано с транскрипционно активным хроматиновым состоянием; тогда как деацетилирование коррелирует с закрытым хроматиновым состоянием, которое вызывает подавление генов. Показано, что ингибиторы HDAC могут реактивировать генную
45 экспрессию и ингибировать рост и выживание опухолевых клеток (Johnstone, *Nature Reviews, Drug Discovery*, Vol.1, April 2002). В настоящее время ингибиторы HDAC исследуют на их полезность в качестве противораковых агентов (например, FR-901228 (Fujisawa); MS-275 (Schering AG); ацетилдиналин (CI-994; PD-123654) (Pfizer); MG-2856 (MethylGene); VX-563 (Vertex). Ингибиторы HDAC не предлагаются для применения при
50 лечении людей, страдающих от дегенеративных состояний или заболеваний глаз.

Краткое содержание изобретения

Настоящее изобретение касается применения ингибиторов HDAC или "соединений" для лечения пациентов, страдающих от острых или хронических дегенеративных состояний или

заболеваний глаз, в частности глаукомы, сухой AMD; RP и других форм гередодегенеративных ретинальных заболеваний; отслоения и поражения сетчатки; сморщивания желтого пятна; ишемии, поражающей внешнюю часть сетчатки; клеточного поражения, связанного с диабетической ретинопатией и ретинальной ишемией;

- 5 повреждения, связанного с лазерной терапией (растровой, фокальной и панретиальной), включая фотодинамическую терапию (PDT); травм; хирургической (ретинальной транслокации, субретинальной хирургии или витректомии) или индуцированной светом ятрогенной ретинопатии и для сохранения ретинальных трансплантатов.

Описание предпочтительных вариантов

- 10 Факторы, которые ведут к уменьшению поля зрения при глаукоме, различны. Имеется ряд гипотез, которые в течение многих лет предлагаются для объяснения глаукомы, однако ни одна из них не доказана как причина. Уменьшение поля зрения является прямым следствием гибели (или дисфункции) нервной ткани сетчатки, в частности ретинальных ганглиозных клеток. Таким образом, считают, что лекарственные терапии, которые
- 15 защищают ретинальные ганглиозные клетки, являются полезными. Принимая факт, что глаукома представляет собой малопонятное заболевание, неудивительно, что не существует общепринятых животных моделей данного заболевания. Поэтому модели, обеспечивающие понимание механизма, и классы лекарств, защитных для нервной ткани сетчатки, служат в качестве суррогатных моделей глаукомы. Модель индуцированной
- 20 светом ретинопатии является одной из таких моделей. Данная модель помогает охарактеризовать способность исследуемого фактора защитить нервную ткань сетчатки и, таким образом, соединения, активные на данной модели, считаются нейрозащитными.

- Острые или хронические дегенеративные состояния или заболевания глаз включают, кроме глаукомы, острые и хронические дегенеративные состояния фоторецепторов и RPE-
- 25 клеток, вызванные внешними воздействиями (травмами, ишемией, фотоокислительным стрессом) у обычных или генетически предрасположенных индивидуумов. Они включают (но не ограничены этим) сухую AMD, RP и другие формы гередодегенеративного ретинального заболевания, отслоение и поражения сетчатки; сморщивание желтого пятна, ишемию, поражающую внешнюю часть сетчатки, клеточное повреждение, связанное с
- 30 диабетической ретинопатией и ретинальной ишемией, повреждение, связанное с лазерной терапией (растровой, фокальной и панретиальной), включая фотодинамическую терапию (PDT), термальную или криотерапию, травмы, хирургическую (ретинальная транслокация, субретинальная хирургия или витректомия) или индуцированную светом ятрогенную ретинопатию и сохранение ретинальных трансплантатов.

- 35 Вообще, при дегенеративных заболеваниях соединения данного изобретения вводят перорально при дневной дозе данных соединений в диапазоне примерно от 0,001 до 500 мг. Предпочтительная дневная доза составляет примерно от 1 до 100 мг. Отличные от перорального способы введения, такие как введение в стекловидное тело, локальное глазное, трансдермальное пластырь, подкожное, парентеральное, внутриглазное,
- 40 субконъюнктивальное или ретробульбарное введение или субтеноновая инъекция, трансклеральное (включая ионтофорез) введение или биологически разлагаемые полимеры или липосомы с медленным высвобождением активного ингредиента, могут потребовать подбора общей дневной дозы, необходимой для обеспечения терапевтически эффективного количества данного соединения. Соединения также можно доставлять в
- 45 виде глазных орошающих растворов. Концентрации должны составлять примерно от 0,001 до 100 мкМ, предпочтительно примерно от 0,01 до 10 мкМ.

- Как указано выше, данные соединения можно включать в различные типы глазных препаратов для доставки в глаз (например, локально, в камеру глазного яблока, в стекловидное тело или посредством имплантата). Их можно объединять с
- 50 офтальмологически приемлемыми консервантами, ПАВ, агентами, повышающими вязкость, гелеобразующими агентами, агентами, повышающими проницаемость, буферами, хлоридом натрия и водой с образованием водных стерильных глазных суспензий, или растворов, или предварительно получаемых гелей, или гелей, получаемых на месте.

Препараты глазных растворов можно готовить растворением данного соединения в физиологически приемлемом изотоническом водном буфере. Кроме того, глазной раствор может включать офтальмологически приемлемый ПАВ для способствования растворению соединения. Глазные растворы могут содержать агенты, повышающие вязкость, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или подобные, для улучшения удерживания данного препарата в конъюнктивальном мешке. Для получения стерильных глазных препаратов в виде мазей активный ингредиент объединяют с консервантом в подходящем носителе, таком как минеральное масло, жидкий ланолин или вазелин. Стерильные глазные препараты в виде гелей можно приготовить суспендированием активного ингредиента в гидрофильной основе, полученной из комбинации, например, карбопола-940 или подобного в соответствии с опубликованными получениями аналогичных глазных препаратов; можно включить консерванты и агенты, придающие изотоничность.

При локальном введении дозы соединения предпочтительно входят в состав суспензий или растворов для локального глазного применения с pH примерно 4-8. Обычно данные соединения содержатся в таких препаратах в количестве от 0,001 до 5 мас.%, предпочтительно в количестве от 0,01 до 2 мас.%. Таким образом, при локальном применении 1-2 капли данных препаратов вносят на поверхность глаза от 1 до 4 раз в день согласно предписанию лечащего врача.

Предпочтительные ингибиторы HDAC, полезные согласно настоящему изобретению, включают: субериоланилидгидроксамовую кислоту (SAHA), MS-275, оксамфлатин, трихостатин А, депсипептиды и бисгидроксамат пробковой кислоты (SBHA).

Данные соединения можно также применять в комбинации с другими агентами для лечения глаукомы, такими как β -блокаторы (например, тимолол, бетаксолол, левобетаксолол, картеолол, левобунолол, метипранолол), ингибиторы карбоангидразы (например, бринзоламид, дорзоламид, ацетазоламид), α_1 антагонисты (например, нипрадолол), α_2 агонисты (например, опраклонидин и бримонидин), миотические средства (например, пилокарпин) и адренергические средства (эпинефрин), аналоги простагландина (например, латанопрост, травопрост, унопростон, биматопрост и соединения, указанные в патентах США №№5889052, 5296504, 5422368, 5688819 и 5151444), "гипотензивные липиды" (например, соединения, указанные в патенте США №5352708), нейрозащитные средства (например, соединения из патента США №4690931, в особенности элипродил и R-элипродил, которые указаны в рассматриваемой заявке США 06/203350, и подходящие соединения из WO 94/13275, такие как мемантин) и серотонинергические средства (агонисты 5-HT₂), такие как S-(+)-1-(2-аминопропил)индазол-6-ол и другие агонисты 5-HT₂, но не ограничиваясь этим.

Согласно настоящему изобретению следующие препараты для локального глазного применения полезны при введении 1-4 раза в день в соответствии с предписанием лечащего врача.

ПРИМЕР 1

Ингредиенты	Количество (мас.%)
Соединение, главным образом, SAHA	0,01-2%
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,5%
Двухосновный фосфат натрия (безводный)	0,2%
Хлорид натрия	0,5%
Динатрий EDTA (динатрийэдетат)	0,01%
Полисорбат 80	0,05%
Бензалконийхлорид	0,01%
Гидроксид натрия/соляная кислота	pH доводят до 7,3-7,4
Очищенная вода	ск. требуется до 100%

ПРИМЕР 2

Ингредиенты	Количество (мас.%)
Соединение, главным образом, SAHA	0,01-2%
Метилцеллюлоза	4,0%

Двухосновный фосфат натрия (безводный)	0,2%
Хлорид натрия	0,5%
Динатрий EDTA (динатрийэдетат)	0,01%
Полисорбат 80	0,05%
Бензалконийхлорид	0,01%
Гидроксид натрия/соляная кислота	pH доводят до 7,3-7,4
Очищенная вода	ск. требуется до 100%

ПРИМЕР 3

Ингредиенты	Количество (мас.%)
Соединение, главным образом, SAHA	0,01-2%
Гуаровая смола	0,4-6,0%
Двухосновный фосфат натрия (безводный)	0,2%
Хлорид натрия	0,5%
Динатрий EDTA (динатрийэдетат)	0,01%
Полисорбат 80	0,05%
Бензалконийхлорид	0,01%
Гидроксид натрия/соляная кислота	pH доводят до 7,3-7,4
Очищенная вода	ск. требуется до 100%

ПРИМЕР 4

Ингредиенты	Количество (мас.%)
Соединение, главным образом, SAHA	0,01-2%
Вазелин, минеральное масло и ланолин	консистенция мази
Двухосновный фосфат натрия (безводный)	0,2%
Хлорид натрия	0,5%
Динатрий EDTA (динатрийэдетат)	0,01%
Полисорбат 80	0,05%
Бензалконийхлорид	0,01%
Гидроксид натрия/соляная кислота	pH доводят до 7,3-7,4

ПРИМЕР 5

10 мМ Раствор для внутривенного применения, мас.%/об.	
Соединение, главным образом, SAHA	0,384%
L-Винная кислота	2,31%
Гидроксид натрия	pH 3,8
Соляная кислота	pH 3,8
Очищенная вода	ск. требуется до 100%

ПРИМЕР 6

5 мг Капсулы	
Ингредиент	мг/капсула (общая масса, мг)
Соединение, главным образом, SAHA	5
Лактоза безводная	55,7
Натрийкарбоксиметилкрахмал	8
Целлюлоза микрокристаллическая	30
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Стеарат магния	0,8

Формула изобретения

1. Применение ингибитора гистондеацетилазы для приготовления лекарственного средства для лечения дегенеративных состояний или заболеваний сетчатки.

2. Применение по п.1, где состояние или заболевание выбрано из группы, состоящей из глаукомы, сухой AMD; RP и других форм гередедегенеративных ретинальных заболеваний; отслоения и поражения сетчатки; сморщивания желтого пятна; ишемии, поражающей внешнюю часть сетчатки; клеточного повреждения, связанного с диабетической ретинопатией и ретинальной ишемией; повреждения, связанного с лазерной терапией (растровой, фокальной и панретиальной), включая фотодинамическую терапию (PDT); травмы; хирургической (ретиальной транслокации, субретиальной хирургии или

витректомии) или индуцированной светом ятрогенной ретинопатии, и сохранения ретинальных трансплантатов.

3. Применение по п.2, в котором состояние или заболевание является сухой AMD.

4. Применение по п.2, в котором состояние или заболевание является глаукомой.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50