



(51) МПК

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/575 (2018.08); A61K 47/00 (2018.08); A61K 2121/00 (2018.08); A61P 27/02 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2014123471, 09.11.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.11.2012Дата регистрации:
02.04.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.11.2011 US 61/558,775

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2015 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 02.04.2019 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.06.2014(86) Заявка РСТ:
US 2012/064296 (09.11.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/071010 (16.05.2013)Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнеры"

(72) Автор(ы):

ЭДЕЛЬМАН Джеффри Л. (US),
НЕМЕ Алиссар (US)

(73) Патентообладатель(и):

АЛЛЕРГАН, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20080194468 A1, 14.08.2008.
SOTA K et al. Synthesis and anti-inflammatory
of hydrocortisone 17.21-diester. YAKUGAKU
ZASSHI, 1982, 102(4), p.365-370. WO
2005099715 A3, 27.10.2005. US 6011023 A1,
04.01.2000. WO 2005099715 A3, 27.10.2005. EA
011095 B1, 30.12.2008.(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ПРЕГЕНЕН-11 β -17-21-ТРИОЛ-3,20-ДИОНА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, а именно к офтальмологии, и предназначена для лечения глазного заболевания, выбранного из розовых угрей на глазах, сухости глаз, блефарита и дисфункции мейбомиевой железы. Для лечения указанного глазного заболевания, связанного с модулированием глюкокортикоидного и/или минералокортикоидного рецептора, локально вводят пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтическую композицию, содержащую

терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из: (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил фенилацетата; (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил октаоата; (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-Гликолоил-11-

гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил гексаноата; (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил бензоата; (8S,9S,10R,11S,13 S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил гептаноата; (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил 2-метилпропаноата; и (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-

2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил gel-циклопентанкарбоксилата. Также, обеспечивается офтальмологическая композиция для локального применения для лечения глазного заболевания, связанного с модулированием глюкокортикоидного и/или минералокортикоидного рецептора, причем композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель и указанное выше соединение. Использование группы изобретений позволяет повысить эффективность лечения глазного заболевания, выбранного из розовых угрей на глазах, сухости глаз, блефарита и дисфункции мейбомиевой железы. 2 н. и 49 з.п. ф-лы, 4 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/575 (2018.08); A61K 47/00 (2018.08); A61K 2121/00 (2018.08); A61P 27/02 (2018.08)(21)(22) Application: **2014123471, 09.11.2012**(24) Effective date for property rights:
09.11.2012Registration date:
02.04.2019

Priority:

(30) Convention priority:
11.11.2011 US 61/558,775(43) Application published: **20.12.2015** Bull. № 35(45) Date of publication: **02.04.2019** Bull. № 10(85) Commencement of national phase: **11.06.2014**(86) PCT application:
US 2012/064296 (09.11.2012)(87) PCT publication:
WO 2013/071010 (16.05.2013)Mail address:
**191002, Sankt-Peterburg, a/ya 5, OOO "Lyapunov
i partnery"**

(72) Inventor(s):

**EDELMAN Dzheffri L. (US),
NEME Alissar (US)**

(73) Proprietor(s):

ALLERGAN, INK. (US)**(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR APPLICATION OF 4-PREGNEN-11 β -17-21-TRIOL-3,20-DIONE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the field of medicine, namely to ophthalmology, and is intended for the treatment of an eye disease selected from acne rosacea, dry eye, blepharitis and dysfunction of the meibomian gland. For the treatment of this ocular disease associated with the modulation of the glucocorticoid and/or mineralocorticoid receptor, is administered locally to a patient in need thereof, pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound selected from: (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-

2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl phenylacetate; (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl octanoate; (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl hexanoate; (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-

cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl benzoate;
 (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl heptanoate;
 (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl 2-methylpropanoate;
 and (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-

cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl rel-cyclopentanecarboxylate. Ophthalmic composition for local use for the treatment of ocular disease associated with modulating the glucocorticoid and/or mineralocorticoid receptor is also provided, the composition contains a pharmaceutically acceptable carrier and the above compound.

EFFECT: use of the group of inventions allows to increase the effectiveness of treatment of an eye disease selected from rosacea on the eyes, dry eyes, blepharitis and dysfunction of the meibomian gland.

51 cl, 4 tbl, 4 ex

R U 2 6 8 3 7 7 5 C 2

R U 2 6 8 3 7 7 5 C 2

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

В настоящей заявке заявляется приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным номером 61/558775, поданной 11 ноября 2011 года, полное описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим производные 4-прегенен-11 β -17-21-триол-3,20-диона, и к их применению в качестве фармацевтических средств как модуляторов глюкокортикоидных рецепторов (GR) и/или минералокортикоидных рецепторов (MR). Настоящее изобретение относится, в частности, к применению этих соединений и их фармацевтических композиций для лечения состояний, связанных с глюкокортикоидными рецепторами (GR) и/или минералокортикоидными рецепторами (MR).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Агонисты глюкокортикоида (GC) представляют собой класс противовоспалительных соединений, пригодных для лечения многочисленных глазных болезней, включая повышенное внутриглазное давление, глаукому, увеит, окклюзию вены сетчатки, дегенерацию желтого пятна, диабетическую ретинопатию, различные формы макулярного отека, послеоперационное воспаление, воспалительные состояния конъюнктивы век и конъюнктивы глазного яблока, роговицы и переднего сегмента глазного яблока, такие как аллергические конъюнктивиты, розовые угри на глазах, сухость глаз, блефариты, отслоение сетчатки, дисфункцию мейбомиевой железы (MGD), точечный поверхностный кератит, кератит с опоясывающим герпесом, ирит, циклит, некоторые инфекционные конъюнктивиты, травму роговицы из-за химического, радиационного или термического ожога, проникновение инородных тел, аллергию или их комбинации.

Ограничение потенциального применения и побочный эффект угрозы потери зрения для традиционных терапий GC агонистами (например, флуоцинолона ацетонидом) представляет собой глазная гипертензия, которая, вероятно, создается за счет повышенного сопротивления потока водянистой влаги глаз через трабекулярную сеть. Механизм сопротивления истечению, вызванного GC агонистом, и последующей глазной гипертензии понятен не до конца.

Таким образом, в данной области существует необходимость модулирования GC за счет действия агониста или антагониста GC рецепторов, которое не приводит к повышению внутриглазного давления или другим побочным эффектам, и она описана в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было открыто применение группы производных 4-прегенен-11 β -17-21-триол-3,20-диона в качестве сильнодействующих и селективных глюкокортикоидных рецепторов (GR) и/или минералокортикоидных рецепторов (MR). В связи с этим, соединения, описанные в настоящем документе, применимы для лечения широкого ряда расстройств, связанных с модулированием глюкокортикоидных рецепторов (GR) или минералокортикоидных рецепторов (MR). Термин «модулятор», используемый в настоящем документе, включает, но не ограничиваясь этим: агонист, антагонист, обратный агонист, обратный антагонист, частичный агонист, частичный антагонист рецептора.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей производные 4-прегенен-11 β -17-21-триол-3,20-диона, пригодной при лечении одного или более глазных заболеваний. Описаны также способы лечения одного или более

глазных заболеваний. Глазные заболевания, подлежащие лечению с помощью соединений и/или композиций, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, повышенное внутриглазное давление, глаукому, увеит, окклюзию вены сетчатки, дегенерацию желтого пятна, диабетическую ретинопатию, различные формы макулярного отека, послеоперационное воспаление, воспалительные состояния конъюнктивы век и конъюнктивы глазного яблока, роговицы и заднего сегмента глазного яблока, такие как аллергические конъюнктивиты, розовые угри на глазах, сухость глаз, блефариты, отслоение сетчатки, дисфункцию мейбомиевой железы (MGD), точечный поверхностный кератит, кератит с опоясывающим герпесом, ирит, циклит, некоторые инфекционные конъюнктивиты, травму роговицы из-за химического, радиационного или термического ожога, проникновение инородных тел, аллергию или их комбинации.

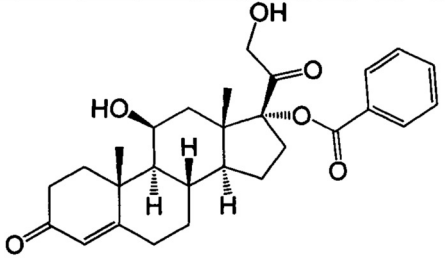
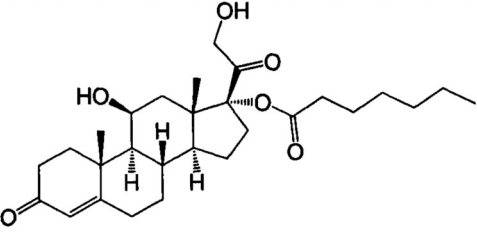
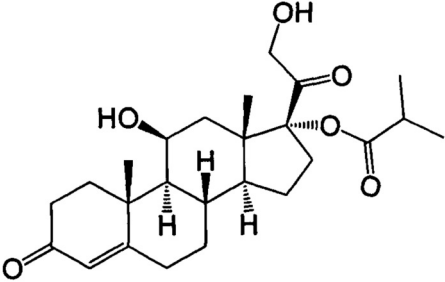
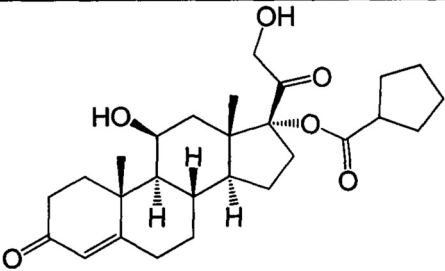
Настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, связанного с модулированием глюкокортикоидных рецепторов (GR) и/или минералокортикоидных рецепторов (MR), который включает введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей производное 4-прегенен-11 β -17-21-триол-3,20-диона. Следовательно, соединения по настоящему изобретению применимы в медицине, например, при лечении людей с заболеваниями и состояниями, которые облегчаются модулированием глюкокортикоидных или минералокортикоидных рецепторов.

В одном аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция производного 4-прегенен-11 β -17-21-триол-3,20-диона, выбранного из группы соединений из Таблицы 1:

Таблица 1

Соединение	Название по ИЮПАК	Структура
------------	-------------------	-----------

1	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил фенилацетат	
2	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил бутират	
3	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил пропионат	
4	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил октаноат	
5	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-Гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил гексаноат	

6	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил бензоат	
7	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил гептаноат	
8	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил 2-метилпропаноат	
9	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил rel-циклопентанкарбоксилат	

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям или комплексам, которые сохраняют заданную биологическую активность описанных выше соединений и обладают минимальными нежелательными токсикологическими эффектами или не обладают ими. «Фармацевтически приемлемые соли», согласно настоящему изобретению, включают терапевтически активные нетоксичные солевые формы оснований или кислот, которые могут образовывать соединения Таблицы 1.

Солевая форма присоединения кислоты для соединения настоящего изобретения, которое встречается в свободной форме в виде основания, может быть получена обработкой указанного свободного основания соответствующей кислотой, такой как неорганическая кислота, такая как, например, хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и тому подобные; или органическая кислота, такая как, например, уксусная, гидроксиуксусная, пропановая, молочная, пировиноградная, малоновая, фумаровая кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памоевая кислота, лимонная, метилсульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, муравьиная и тому подобные (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth

(ред.), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zurich, 2002 г., 329-345).

Солевая форма присоединения основания соединения настоящего изобретения, которое находится в своей кислотной форме, может быть получена обработкой этой кислоты соответствующим основанием, таким как неорганическое основание, например, гидроксид натрия, гидроксид магния, гидроксид калия, гидроксид кальция, аммиак и тому подобными; или органическим основанием, таким как, например, L-аргинин, этаноламин, бетаин, бензатин, морфолин и тому подобными. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (ред.), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002 г., 329-345). Соединения настоящего изобретения и их соли могут быть в форме сольвата, которая включена в рамки настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и тому подобные.

Соединения, описанные в настоящем документе, пригодная для лечения различных глазных заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, повышенное внутриглазное давление, глаукому, увеит, окклюзию вены сетчатки, дегенерацию желтого пятна, диабетическую ретинопатию, различные формы макулярного отека, послеоперационное воспаление, воспалительные состояния конъюнктивы век и конъюнктивы глазного яблока, роговицы и переднего сегмента глазного яблока, такие как аллергические конъюнктивиты, розовые угри на глазах, сухость глаз, блефариты, отслоение сетчатки, дисфункцию мейбомиевой железы (MGD), точечный поверхностный кератит, кератит с опоясывающим герпесом, ирит, циклит, некоторые инфекционные конъюнктивиты, травму роговицы из-за химического, радиационного или термического ожога, проникновение инородных тел, аллергию или их комбинации.

В других вариантах реализации настоящего изобретения представлены способы лечения расстройств, связанных с модулированием глюкокортикоидных рецепторов (GR) и/или минералокортикоидных рецепторов (MR). Такие способы могут быть осуществлены, например, введением субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения Таблицы 1, или любой его комбинации, или его фармацевтически приемлемых солей.

В другом варианте реализации представлены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение Таблицы 1 в фармацевтически приемлемом носителе.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены в фармацевтически эффективных дозах. Такие дозы обычно представляют собой минимальную дозу, необходимую для достижения заданного терапевтического эффекта. Как правило, такие дозы находятся в диапазоне от около 1 мг/день до около 1000 мг/день; более предпочтительно, в диапазоне от около 10 мг/день до около 500 мг/день. В другом иллюстративном варианте реализации соединение или соединения могут присутствовать в композиции или рецептуре в диапазоне от около 0,5 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день или от около 1 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день. Однако фактическое количество соединения, подлежащего введению, в любом конкретном случае определяет лечащий врач, принимающий во внимание релевантные обстоятельства, такие как возраст и вес пациента, общее физическое состояние пациента, тяжесть глазного заболевания и способ введения. В некоторых случаях дозу повышают в индивидуальном порядке.

В другом иллюстративном варианте реализации представлены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение в фармацевтически приемлемом носителе. Фармацевтические композиции могут быть использованы в форме твердого вещества, раствора, эмульсии, дисперсии, мицеллы, липосомы и тому

подобного, где полученная композиция содержит одно или более соединений, описанных в настоящем документе, в качестве активного компонента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, пригодным для энтерального или парентерального применения. Одно или более соединений могут быть смешаны, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул, капсул, суппозиторий, растворов, эмульсий, суспензий и любых других форм, пригодных для применения. Носители, которые могут быть использованы, включают глюкозу, лактозу, гуммиарабик, желатин, маннит, крахмальный клейстер, трисиликат магния, тальк, кукурузный крахмал, кератин, коллоидный диоксид кремния, картофельный крахмал, мочевины, триглицериды средней длины цепи, декстраны и другие носители, пригодные для использования в производстве препаратов в твердой, полутвердой, или жидкой форме. Кроме того, могут быть использованы вспомогательные вещества, стабилизирующие, загущающие и подкрашивающие средства и отдушки. Соединения, описанные в настоящем документе, включают в фармацевтические композиции в количествах, достаточных для получения заданного эффекта в процессе или состоянии заболевания.

В другом варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены перорально в любой приемлемой форме, такой как таблетки, жидкость, капсулы, порошок и тому подобные. Однако могут быть желательны или необходимы другие способы, в частности, если пациент страдает тошнотой. Такие другие пути могут включать, без исключения, трансдермальный, парентеральный, подкожный, интраназальный, интратекальный, внутримышечный, внутривенный и внутривенный способы доставки. Дополнительно, могут быть разработаны композиции для замедленного высвобождения активного соединения в течение заданного периода времени, или для тщательного контроля количества высвобожденного лекарства в заданное время в течение курса терапии.

Фармацевтические композиции в форме, пригодной для перорального применения, например, вводят в виде таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или эликсиров.

Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, таких как сахароза, лактоза или сахарин, вкусовых добавок, таких как перечная мята, масло гаультерии или вишни, красители и консервирующие агенты, с целью получения фармацевтически простых и приятных на вкус композиций. Таблетки, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами также могут быть произведены известными способами.

Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть составлена в композицию в соответствии с известными способами, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих средств. Стерильные препараты для инъекций могут также быть стерильным раствором или суспензией в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью может быть использовано любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды, жирные

кислоты (включая олеиновую кислоту), растительные масла природного происхождения, такие как кунжутное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, хлопковое масло и так далее, или синтетический жирный наполнитель, такой как этилолеат или тому подобные. При необходимости могут быть включены буферные растворы, консерванты, антиоксиданты и тому подобные.

Соединения изобретения можно также вводить в форме суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть получены посредством смешивания соединений изобретения с подходящим не раздражающим наполнителем, таким как масло какао, синтетические глицеридные эфиры полиэтиленгликолей, которые являются твердыми при обычных температурах, но разжижаются и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства.

Фактическое количество соединения, подлежащего введению, в любом конкретном случае определяет лечащий врач, принимающего во внимание релевантные обстоятельства, такие как тяжесть состояния, возраст и вес пациента, общее физическое состояние пациента, причина состояния и способ введения.

В настоящем документе описаны соединения, способные модулировать глюкокортикоидные рецепторы (GR) и/или минералокортикоидные рецепторы (MR). Соединения, описанные в настоящем документе, могут обладать более высокой активацией GR и/или связывающей силой, по сравнению с таким соединением как кортизол. Следовательно, эти соединения могут эффективно лечить глазные показания. Эти соединения могут быть дополнительно метаболизированы ферментами эстеразы в глазах с образованием природного агониста кортизола, уменьшая посредством этого риск глазной гипертензии. Кортизол, оставшийся в глазах и в организме, далее метаболизируется до неактивных соединений природными дегидроксилазами и другими ферментами, обеспечивая безопасный терапевтический подход.

У пациентов природный эндогенный агонист GC кортизол (гидрокортизон) обладает минимальным действием на внутриглазное давление при локальном нанесении в виде глазных капель, по сравнению с синтетическими GC, такими как дексаметазон, преднизолон и флуорометолон (Cantrill et al., 1975 г.). Дополнительное подкрепление общей превосходной безопасности кортизола в качестве терапевтического средства представляет собой тот факт, что различные местные гидрокортизоновые композиции в настоящее время продаются непосредственно потребителям, без рецепта.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, было неожиданно обнаружено, что описанные в настоящем документе соединения могут обладать более высоким модулированием глюкокортикоидного рецептора, чем кортизол, благодаря модификации в 17-положении молекулы кортизола.

При использовании в настоящем документе, термин «терапевтически эффективное количество» означает количество фармацевтической композиции, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию у пациента, нуждающегося в этом, видимую для исследователя, ветеринара, врача или другого клинициста. В некоторых вариантах реализации субъект, нуждающийся в этом, представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах реализации млекопитающее представляет собой человека.

Вспомогательные вещества могут быть, например, (1) инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; (2) гранулирующими средствами и средствами для улучшения распадаемости таблеток, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или альгиновая кислота; (3) связывающими агентами, такими как трагакантовая камедь, кукурузный крахмал,

желатин или гуммиарабик, и (4) смазывающими агентами, такими как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без оболочки или они могут быть покрыты посредством известных методов, чтобы замедлить дезинтеграцию и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и, тем самым, обеспечить пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, для временной задержки может быть использован такой материал как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

В некоторых случаях композиции для перорального применения могут быть в форме твердых желатиновых капсул, где соединения смешаны с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином. Они могут быть также в форме мягких желатиновых капсул, где соединения смешаны с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Соединения, описанные в настоящем документе, также могут быть введены в виде офтальмически приемлемых рецептур или композиций. Офтальмически приемлемую жидкость смешивают таким образом, чтобы ее можно было наносить локально на глаза. Следует по возможности максимизировать комфорт, несмотря на то, что иногда по соображениям состава композиции (например, стабильности) может потребоваться более низкий уровень комфорта, чем оптимальный. Если комфорт нельзя максимизировать, то жидкую композицию следует составлять так, чтобы жидкость была приемлемой для пациента для местного офтальмического применения. Дополнительно, офтальмически приемлемая жидкость должна быть упакована для разового использования или содержать консервант для предотвращения загрязнения при многократном применении.

Для офтальмических применений, растворы или лекарственные средства часто выпускают с использованием физиологического солевого раствора в качестве основного носителя. pH офтальмических растворов должен предпочтительно поддерживаться на удобном уровне с помощью соответствующей буферной системы. Композиции могут также содержать обычные фармацевтически приемлемые консерванты, стабилизаторы и поверхностно-активные вещества.

Консерванты, которые могут быть использованы в офтальмических композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, бензалкония хлорид, хлорбутанол, тимерозал, фенилртути ацетат и фенилртути нитрат. Подходящее поверхностно-активное вещество включает, например, Tween 80. Точно так же, в офтальмических препаратах, описанных в настоящем документе, могут быть использованы различные пригодные жидкие носители. Эти носители включают, но не ограничиваясь этим, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и очищенную воду.

Регуляторы тоничности могут быть добавлены по необходимости или для удобства. Они включают, но не ограничиваясь этим, соли, в частности, хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин, или другие пригодные офтальмически приемлемые регуляторы тоничности.

Различные буферы и среды для регулирования pH могут быть использованы в тех пределах, в каких полученная композиция остается офтальмически приемлемой. Соответственно, буферы включают ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы и боратные буферы. Для регулирования pH этих композиции при необходимости могут быть использованы кислоты или основания.

В одном из иллюстративных вариантов реализации офтальмическая композиция, описанная в настоящем документе, может содержать компоненты, используемые в

следующих количествах, которые перечислены в Таблице 2.

Таблица 2	
Ингредиент	Количество (% вес/об.)
активный ингредиент	около 0,001-5
Ингредиент	Количество (% вес/об.)
консервант	0-0,10
среда	0-40
регулятор тоничности	1-10
буфер	0,01-10
регулятор pH	по мере необходимости до pH 4,5-7,5
антиоксидант	по мере необходимости
поверхностно-активное вещество	по мере необходимости
очищенная вода	по мере необходимости до 100%

В других вариантах реализации офтальмически приемлемая жидкость может быть составлена в композицию для внутриглазной инъекции. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть составлены в композиции в виде жидкости, геля, пасты, крема, масла. Дополнительно, эти соединения могут быть составлены в композиции с устойчивым высвобождением или контролируемым высвобождением внутриглазных имплантатов, содержащих биоразлагаемые полимеры, такие как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, их комбинации и тому подобные.

Некоторые иллюстративные композиции могут содержать комбинацию двух или более соединений, описанных в настоящем документе. В зависимости от конкретного глазного заболевания или набора заболеваний, подлежащих лечению, могут быть составлены композиции с различными соотношениями соединений.

Поскольку индивидуальные пациенты могут находиться в широком диапазоне тяжести симптомов, и каждая композиция обладает собственными уникальными терапевтическими характеристиками, то точный способ введения и используемая дозировка для каждого пациента остается на усмотрение лечащего врача.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Следует понимать, что изложенное выше общее описание и следующее подробное описание являются лишь примерными и пояснительными, и не ограничивают заявленное изобретение. При использовании в настоящем документе, применение единственного числа включает множественное число, если специально не оговорено иное.

Следующие примеры представлены лишь для иллюстративных целей и не предназначены и не должны толковаться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом. Специалистам в данной области понятно, что могут быть сделаны различные изменения и модификации следующих примеров, не выходя за пределы общей идеи или рамок настоящего изобретения.

Специалистам в данной области очевидно, что индивидуальные изомерные формы могут быть получены разделением их смесей обычным образом. Например, в случае диастереоизомерных изомеров может быть использовано хроматографическое разделение.

Пример 1

Активность трансактивации глюкокортикоидного рецептора для кортизола и 17-эФирных производных

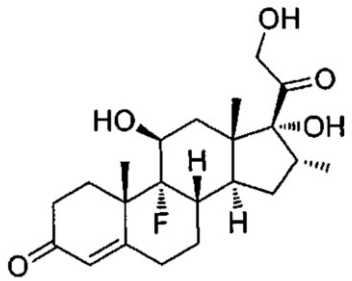
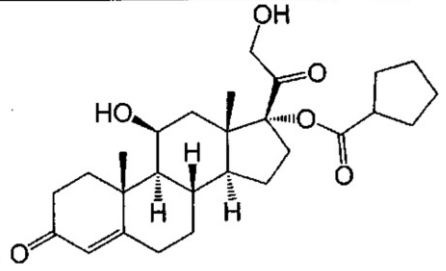
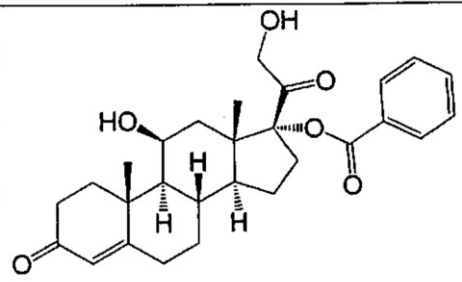
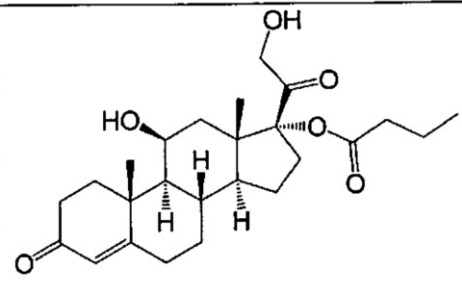
Активирующую активность в отношении глюкокортикоидного рецептора (GR) оценили с помощью клеточной линии HeLa, содержащей MMTV-bla репортер (MMTV-bla HeLa CELLSSENSOR®, Invitrogen Corp., Карлсбад, штат Калифорния). Клеточную линию устойчиво трансфицировали экспрессионным конструктором, содержащим кДНК

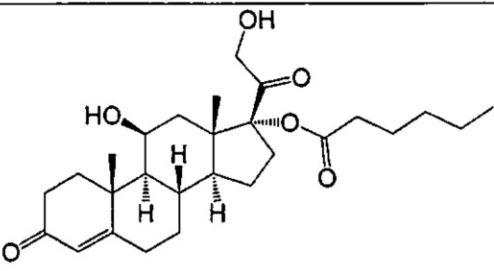
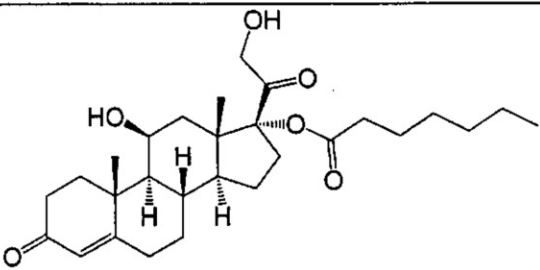
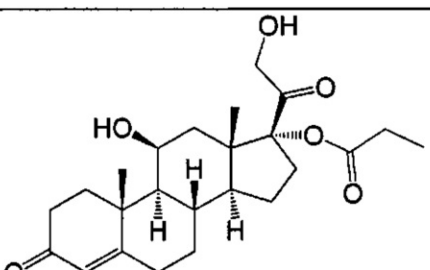
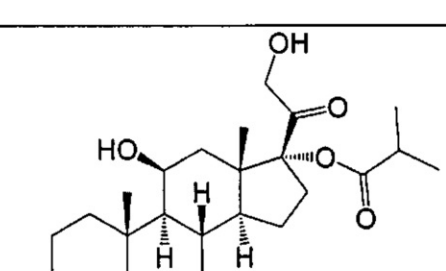
β -лактамазы, управляемым чувствительным элементом MMTV, ранее идентифицированным как чувствительный элемент глюкокортикоидного рецептора.

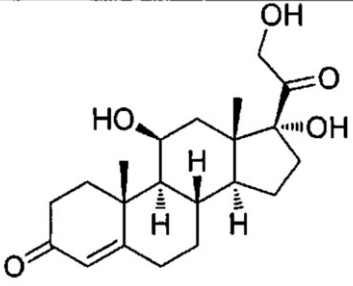
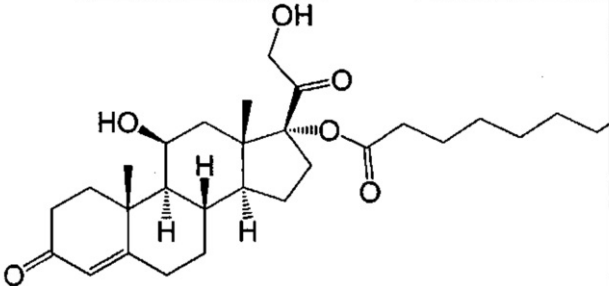
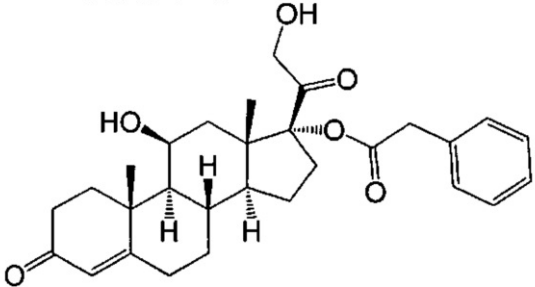
Результаты одного из экспериментов, выполненного в двух экземплярах для 9 соединений и контрольного соединения, дексаметазона, представлены в Таблице 3. Все анализы выполнили в 10-точечных дозозависимых эффектах, используя серии полулогарифмических разбавлений, начиная с максимальной концентрации соединения 100 нМ. Соединения инкубировали в течение 5 часов. Активация эндогенного GR приводит к экспрессии репортерной β -лактамазы, которую обнаруживают превращением субстрата FRET в формате логотрического анализа. Этот функциональный анализ позволяет измерять рецепторный агонизм соединений и может быть использован для определения активности и селективности соединения. Воспроизводимость анализа определили расчетом значений Z' для необработанных образцов по сравнению с максимальным стимулированием. Значение Z' было более 0,6, указывая на хорошую воспроизводимость данного аналитического формата.

Несколько соединений продемонстрировали дозозависимое стимулирование сигнального пути GR (Таблица 3). Соединения Таблицы 1 продемонстрировали примерно в 30 раз более высокую активность, по сравнению с исходной молекулой кортизола.

Таблица 3: Активность глюкокортикоидного рецептора. Представлены значения EC_{50} (нМ) и Z' для контрольного соединения, дексаметазона, и соединений, испытанных в режиме агонистов.

Соединение	EC50 GR (нМ)	% Активации при 100 нМ	Z'
Дексаметазон 	1,05	Контрольное соединение	0,87
	1,35	88	0,87
	1,41	85	0,87
	1,97	86	0,87

Соединение	EC50 GR (нМ)	% Активации при 100 нМ	Z'
	3,25	65	0,87
	6,04	47	0,87
	6,31	85	0,87
	7,07	84	0,87

Соединение	EC50 GR (нМ)	% Активации при 100 нМ	Z'
<div data-bbox="284 264 638 548">  </div> <div data-bbox="284 577 403 611">кортизол</div>	41,6	43	0,87
<div data-bbox="284 645 895 929">  </div>	>100	15	0,87
<div data-bbox="284 1003 821 1288">  </div>	>100	5	0,87

Пример 2

Активность трансаактивации минералокортикоидного рецептора для кортизола и 17-эфирных производных

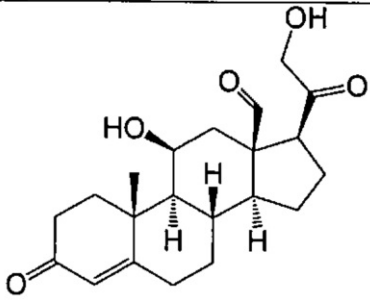
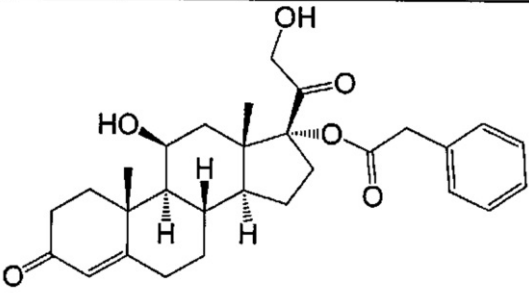
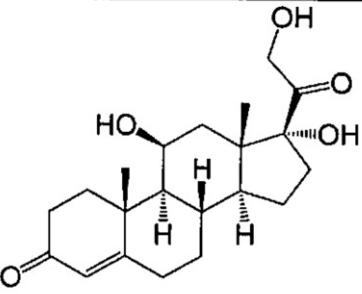
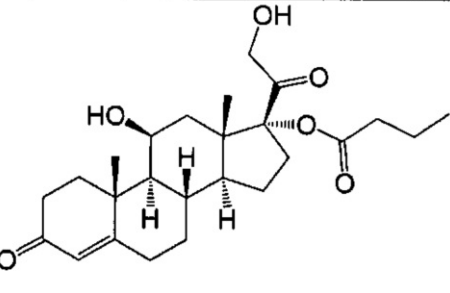
Активирующую активность в отношении минералокортикоидного рецептора (MR) оценили с помощью клеточной линии HEK 293T, содержащей UAS-bla репортер (UAS-bla HEK 293T CELLSENSOR®). Эту клеточную линию устойчиво котрансфицировали с экспрессионным конструктом, содержащим кДНК β-лактамазы под управлением активирующей последовательности GAL4 (UAS) и другого экспрессионного конструкта, кодирующего для гибридного белка GAL4(DBD)-MR(LBD). Результаты одного из экспериментов, выполненного в двух экземплярах для 9 соединений и контрольного соединения, альдостерона, в режиме агонистов, представлены в Таблице 4. Все анализы выполнили в 10-точечных дозозависимых эффектах, используя серии полулогарифмических разбавлений, начиная с максимальной концентрации соединения 100 нМ. Соединения инкубировали в течение 16 часов. Активация гибридного белка GAL4(DBD)-MR(LBD) приводит к экспрессии репортерной β-лактамазы, которую обнаруживают превращением субстрата FRET в формате логотрического анализа. Этот функциональный анализ позволяет измерять рецепторный агонизм соединений и может быть использован для определения активности и селективности соединения.

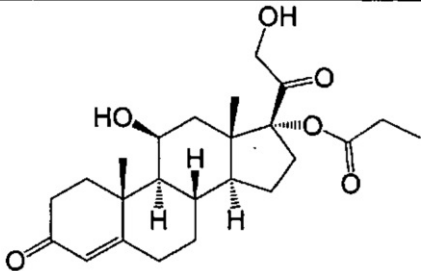
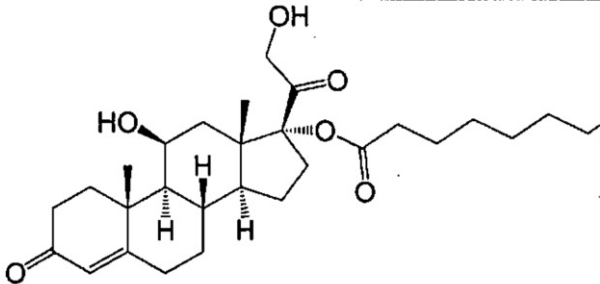
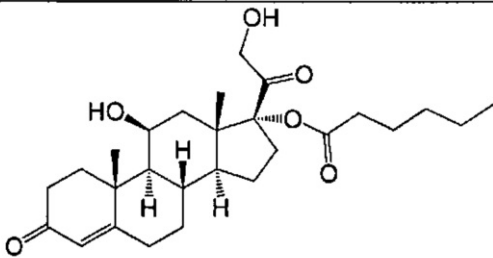
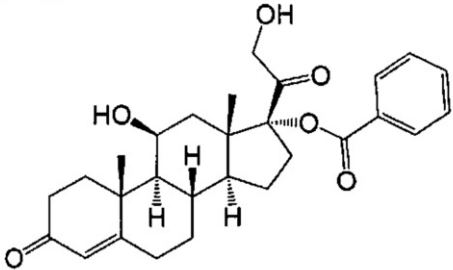
Воспроизводимость анализа определили расчетом значений Z' для необработанных образцов по сравнению с максимальным стимулированием. Значение Z' было более 0,6, указывая на хорошую воспроизводимость данного аналитического формата. Несколько соединений продемонстрировали дозозависимое стимулирование сигнального пути MR (Таблица 4).

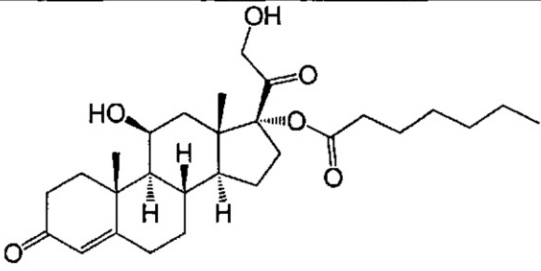
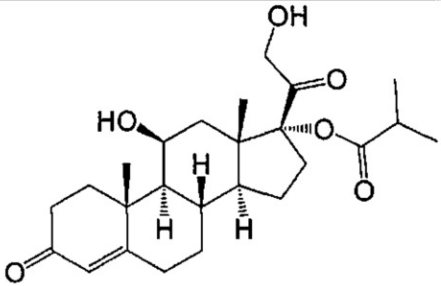
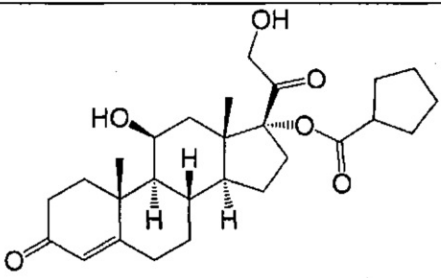
Таблица 4. Активность минералокортикоидного рецептора. Представлены значения EC_{50} (нМ) и Z' для контрольного соединения, альдостерона, и всех 10 соединений, испытанных в режиме агонистов.

Таблица 4

Соединение	EC_{50} GR (нМ)	% Активации при 100 нМ	Z'
------------	----------------------	---------------------------	------

Соединение	EC50 GR (нМ)	% Активации при 100 нМ	Z'
 Альдостерон	0,47	Контрольное соединение	0,77
	2,85	81	0,77
 кортизол	2,90	75	0,77
	2,94	77	0,77

Соединение	EC50 GR (нМ)	% Активации при 100 нМ	Z'
	3,17	76	0,77
	5,27	72	0,77
	5,68	64	0,77
	7,46	62	0,77

Соединение	EC50 GR (нМ)	% Активации при 100 нМ	Z'
	9,29	56	0,77
	15,6	62	0,77
	>100	27	0,77

Пример 3

Лечение повышенного внутриглазного давления

58-Летний мужчина пришел к офтальмологу для обычного осмотра. Врач обнаружил, что у пациента наблюдается повышенное внутриглазное давление и существует высокий риск дальнейших осложнений. Пациенту прописали применение местной жидкой композиции, содержащей одно из соединений в Таблице 1, один раз в день в каждый глаз.

Пациент вернулся для следующего осмотра через три месяца. При измерении внутриглазного давления было отмечено, что у пациента наблюдается сниженное внутриглазное давление.

Пример 4

Лечение глазного раздражения

38-Летний мужчина обратился к офтальмологу с жалобой на раздражение в правом глазу. Врач обнаружил, что правый глаз пациента воспален и покраснел. Пациенту прописали применение местной жидкой композиции, содержащей одно из соединений в Таблице 1, дважды в день в правый глаз.

Пациент вернулся для следующего осмотра через неделю. При осмотре правого глаза было отмечено, что покраснение исчезло, а пациент указал, что раздражение прошло.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, свойства, такие как молекулярный вес, условия реакции и так далее, используемые в описании и

формуле изобретения, следует понимать как измененные во всех случаях термином «около».

Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, представленные в описании и приложенной формуле изобретения, представляют собой приближения, которые могут варьироваться в зависимости от заданных свойств, которые могут быть получены с помощью настоящего изобретения. По крайней мере, но не в качестве попытки ограничить применение принципа эквивалентов до рамок формулы изобретения, каждый числовой параметр должен толковаться по меньшей мере в свете числа представленных значащих цифр и путем применения обычных стандартных методик.

Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, представленные выше в широком описании настоящего изобретения, являются приближениями, числовые значения, представленные выше в конкретных примерах, записаны максимально точно. Однако любое числовое значение, по сути, содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие из стандартных отклонений, содержащихся в их соответствующих испытательных измерениях.

Термины в единственном числе, используемые в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте следующей формулы изобретения) следует толковать как включающие единственное и множественное число, если в настоящем документе не указано иное, или очевидно не опровергается контекстом. Перечисление диапазонов значений в настоящем документе служит только в качестве сокращенного способа индивидуального упоминания каждого отдельного значения, входящего в этот диапазон. Если в настоящем документе не указано иное, то каждое отдельное значение является включенным в настоящее описание так, как если бы оно было упомянуто индивидуально. Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены любым подходящим образом, если в настоящем документе не указано иное, или если очевидно не опровергается контекстом. Применение любого или всех примеров, или иллюстративной формулировки (например, «такой как»), представленных в настоящем документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и не предназначено для ограничения рамок настоящего изобретения, заявленных другим образом. Никакие формулировки настоящего описания не следует толковать как указывающие на не заявленный элемент, существенный для практического осуществления настоящего изобретения.

Группировку альтернативных элементов или вариантов воплощения настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, не следует толковать как ограничения. Каждый член группы может быть упомянут и заявлен индивидуально или в любой комбинации с другими членами этой группы или другими элементами, представленными в настоящем документе. Предусматривается, что один или более членов группы могут быть включены или исключены из группы по соображениям удобства и/или патентоспособности. При возникновении любого такого включения или исключения, подразумевается, что настоящее описание содержит эту группу в модифицированном виде, осуществляя, таким образом, письменное описание всех групп Маркуша, используемых в приложенной формуле изобретения.

В настоящем документе описаны некоторые варианты реализации настоящего изобретения, включая наилучший способ, известный авторам изобретения для осуществления настоящего изобретения. Конечно, при прочтении вышеизложенного описания специалистам в данной области станут очевидны варианты этих описанных вариантов реализации. Авторы изобретения ожидают, что опытные специалисты

осуществляют такие варианты надлежащим образом, и авторы изобретения полагают, что настоящее изобретение может быть осуществлено на практике другим способом, чем конкретно описано в настоящем документе. Соответственно, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета обсуждения, изложенного в формуле изобретения, приложенной к этому документу, насколько допускается применимыми правовыми нормами. Более того, любые комбинации описанных выше элементов во всех возможных вариациях являются включенными в настоящее изобретение, если в настоящем документе не указано иное, или если это очевидно не опровергается контекстом.

В завершение, следует понимать, что варианты реализации настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, являются иллюстрациями принципов настоящего изобретения. Другие модификации, которые могут быть использованы, входят в рамки настоящего изобретения. Так, в качестве примера, но не ограничения, альтернативные конфигурации настоящего изобретения могут быть использованы в соответствии с указаниями, представленными в настоящем документе. Соответственно, настоящее изобретение не ограничивается в точности тем, что показано и описано в настоящем документе.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения глазного заболевания, связанного с модулированием глюкокортикоидного и/или минералокортикоидного рецептора, который включает локальное введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из:

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил фенилацетата;

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил октаноата;

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-Гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил гексаноата;

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил бензоата;

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил гептаноата;

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил 2-метилпропаноата; и

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил rel-циклопентанкарбоксилата,

причем указанное глазное заболевание выбрано из розовых угрей на глазах, сухости глаз, блефарита, дисфункции мейбомиевой железы.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой:

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-

2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил бензоат.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой: (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-Гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-

5 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил гексаноат.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой: (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-

10 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил октаноат.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой: (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-

2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил фенилацетат.

15 6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой: (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-

2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил гептаноат.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой: (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-

20 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил 2-метилпропаноат.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой: (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-гликолоил-11-гидрокси-10,13-диметил-3-оксо-

25 2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-17-ил гел-циклопентанкарбоксилат.

9. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более носителей, выбранных из группы, состоящей из поливинилового спирта, повидона,

30 гидроксипропилметилцеллюлозы, полоксамеров, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и очищенной воды.

10. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более регуляторов тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, маннита и глицерина.

35 11. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из ацетатных буферов, цитратных буферов, фосфатных буферов и боратных буферов.

12. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

40 13. Способ по п. 1, где композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

14. Способ по п. 10, где композиция дополнительно содержит один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из ацетатных буферов, цитратных буферов, фосфатных буферов и боратных буферов.

45 15. Способ по п. 14, где композиция дополнительно содержит один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

16. Способ по п. 14 или 15, где композиция имеет рН от приблизительно 4,5 до

приблизительно 7,5.

17. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из поливинилового спирта, повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия и хлорида калия; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из ацетатных буферов и боратных буферов; и имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

18. Способ по п. 17, где композиция дополнительно содержит один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

19. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из поливинилового спирта, повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия и хлорида калия; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатных буферов и цитратных буферов; имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

20. Способ по п. 19, где композиция дополнительно содержит один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

21. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из поливинилового спирта, повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из маннита и глицерина; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатных буферов и цитратных буферов; имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

22. Способ по п. 21, где композиция дополнительно содержит один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

23. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из полоксамеров, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия и хлорида калия; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из ацетатных буферов и боратных буферов; имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

24. Способ по п. 23, где композиция дополнительно содержит один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

25. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из полоксамеров, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия и хлорида калия; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатных буферов и цитратных буферов; имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

26. Способ по п. 25, где композиция дополнительно содержит один или более консервантов, выбранных из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

27. Способ по п. 1, где композиция дополнительно содержит один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из полоксамеров, карбоксиметилцеллюлозы,

гидроксиэтилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из маннита и глицерина; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатных буферов и цитратных буферов; имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

5 28. Способ по п. 27, где композиция дополнительно содержит один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

29. Офтальмически приемлемая фармацевтическая композиция для локального применения для лечения глазного заболевания, связанного с модулированием
10 глюкокортикоидного и/или минералокортикоидного рецептора, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по п. 1.

30. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая один или более носителей, выбранных из группы, состоящей из поливинилового спирта, повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, полоксамеров, карбоксиметилцеллюлозы,
15 гидроксиэтилцеллюлозы и очищенной воды.

31. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая один или более регуляторов тоничности, выбранных из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, маннита и глицерина.

32. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из ацетатных буферов, цитратных буферов, фосфатных буферов и боратных буферов.
20

33. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

25 34. Композиция по п. 29, имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

35. Композиция по п. 30, дополнительно содержащая один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, маннита и глицерина.

36. Композиция по п. 35, дополнительно содержащая один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из ацетатных буферов, цитратных буферов, фосфатных буферов и боратных буферов.
30

37. Композиция по п. 36, дополнительно содержащая один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

35 38. Композиция по п. 36, имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

39. Композиция по п. 37, имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

40. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из поливинилового спирта, повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор
40 тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия и хлорида калия; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из ацетатных буферов и боратных буферов; и имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

41. Композиция по п. 40, дополнительно содержащая один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.
45

42. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из поливинилового спирта, повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор

тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия и хлорида калия; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатных буферов и цитратных буферов; имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

5 43. Композиция по п. 42, дополнительно содержащая один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

44. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из поливинилового спирта, повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор
10 тоничности, выбранный из группы, состоящей из маннита и глицерина; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатных буферов и цитратных буферов; имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

45. Композиция по п. 44, дополнительно содержащая один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала,
15 фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

46. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из полоксамеров, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия и хлорида калия; и один или более
20 буфер, выбранный из группы, состоящей из ацетатных буферов и боратных буферов; имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

47. Композиция по п. 46, дополнительно содержащая один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

25 48. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая один или более носитель, выбранный из группы, состоящей из полоксамеров, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из хлорида натрия и хлорида калия; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатных буферов и цитратных буферов;
30 имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

49. Композиция по п. 48, дополнительно содержащая один или более консервантов, выбранных из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.

50. Композиция по п. 29, где композиция дополнительно содержит один или более
35 носитель, выбранный из группы, состоящей из полоксамеров, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и очищенной воды; один или более регулятор тоничности, выбранный из группы, состоящей из маннита и глицерина; и один или более буфер, выбранный из группы, состоящей из фосфатных буферов и цитратных буферов; имеющая рН от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5.

40 51. Композиция по п. 50, дополнительно содержащая один или более консервант, выбранный из группы, состоящей из бензалкония хлорида, хлорбутанола, тимерозала, фенилртути ацетата и фенилртути нитрата.