

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991538 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.12.13

(51) Int. Cl. *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ
ИНГИБИТОРЫ КАНАЛОВ TASK-1 И TASK-3, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ**

(31) 16205686.5; 17157800.8

(32) 2016.12.21; 2017.02.24

(33) EP

(86) PCT/EP2017/082545

(87) WO 2018/114503 2018.06.28

(71) Заявитель:
**БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Анлар Ёханна, Бек-Бройхзиттер
Моритц, Николай Джанин, Дельбек
Мартин, Хан Михаэль, Альбус Удо,
Геринг Дорис, Розенштайн Бьёрн (DE)**

(74) Представитель:
Беяева Е.Н. (BY)

(57) Настоящее изобретение касается новых фармацевтических лекарственных форм, содержащих сильные и селективные ингибиторы каналов TASK-1 и/или TASK-3, и их применения для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая нарушения дыхания, связанные со сном, такие как обструктивные и центральные апноэ сна и храп.

A1

201991538

201991538

A1

Фармацевтические лекарственные формы, содержащие ингибиторы каналов TASK-1 и TASK-3, и их применение для лечения нарушений дыхания

Настоящее изобретение касается новых фармацевтических лекарственных форм, содержащих сильные и селективные ингибиторы каналов TASK-1 и/или TASK-3, и их применения для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая нарушения дыхания, связанные со сном, такие как обструктивные и центральные апноэ сна и храп.

Калиевые каналы являются самыми распространенными мембранными белками, которые участвуют в большом количестве различных физиологических процессов. К ним также относится регулирование мембранного потенциала и электрической возбудимости нейронов и мышечных клеток. Калиевые каналы разделены на три большие группы, которые различаются по количеству трансмембранных доменов (2, 4 или 6). Группа калиевых каналов, в которой два порообразующих домена четырех трансмембранных доменов фланкированы, называется K2P-каналы (двухпоровый домен K^+). Функционально K2P-каналы хорошо передают K^+ -фоновые потоки независимо от времени и напряжения и сильно способствуют сохранению потенциала покоя мембраны. Семейство K2P-каналов включает 15 членов, которые подразделяются на шесть подсемейств, основанных на подобию последовательностей, структур и функций: TWIK (двухпоровый K^+ канал, ингибируемый галотаном), TREK (родственный TWIK K^+ канал), TASK (родственный TWIK кислоточувствительный K^+ канал), TALK (родственный TWIK K^+ канал, чувствительный к изменениям pH), THIK (двухпоровый K^+ канал, ингибируемый галотаном) и TRESK (родственный TWIK K^+ канал спинного мозга).

Особый интерес представляют TASK-1 (KCNK3 или K2P3.1) и TASK-3 (KCNK9 или K2P9.1) подсемейства TASK (*TWIK-related acid-sensitive K^+ channel*). Эти каналы функционально отличаются тем, что через них при сохранении независимой от напряжения кинетики проходят так называемые "остаточные" или "фоновые потоки", причем они реагируют на большое количество физиологических и патологических воздействий увеличением или снижением

активности. Характерной для TASK-сигналов является чувствительная реакция на изменение внеклеточного pH-значения: Каналы ингибируются при кислотном pH-значении и активируются при щелочном pH-значении.

Каналы TASK-1 и TASK-3 играют роль в регуляции дыхания. Оба канала экспримируются в респираторных нейронах дыхательного центра в стволе мозга, в том числе в нейронах, которые генерируют дыхательный ритм (центральную респираторную группу с комплексом пре-Бётцингера), и в норадреналиновых *Locus caeruleus*, а также в серотонинергических нейронах ядра шва. Благодаря pH-зависимости TASK-каналы берут на себя функцию сенсора, который переводит внутриклеточное изменение значения pH в соответствующие клеточные сигналы [Bayliss et al., *Pflugers Arch.* 467, 917-929 (2015)]. Также в *Glomus caroticum*, параганглии, который определяет pH-значение и содержание O₂ и CO₂ крови и передает сигналы в дыхательный центр в стволе мозга для регулировки дыхания, экспримируются TASK-1 и TASK-3. Было показано, что TASK-1 нокаутированные мыши обнаруживают уменьшенную вентиляторную реакцию (увеличение частоты дыхания и объема вдоха) на гипоксию и нормоксичную гиперкапнию [Trapp et al., *J. Neurosci.* 28, 8844-8850 (2008)]. Далее Каналы TASK-1 и TASK-3 были обнаружены в двигательных нейронах *Nervus hypoglossus*, в XII-ом черепно-мозговом нерве, который обладает важной функцией для сохранения открытия верхних дыхательных путей [Berg et al., *J. Neurosci.* 24, 6693-6702 (2004)].

На модели апноэ сна у наркотизированных свиней проводили назальное введение блокатора калиевого канала, который в наномолярной области блокирует канал TASK-1, для препятствования сжиманию фарингеальной мускулатуры дыхательного пути и для сенсibilизации отрицательного рефлекса давления верхних дыхательных путей. Предполагалось, что назальное введение блокатора калиевого канала деполяризует механорецепторы в верхних дыхательных путях и с помощью активации отрицательного рефлекса давления приведет к усиленной активности мускулатуры верхних дыхательных путей, благодаря чему наступит стабилизация верхних дыхательных путей и не произойдет коллапс. Благодаря этой стабилизации верхних дыхательных путей блокада канала TASK может иметь огромное значение для обструктивных апноэ сна и также для храпа [Wirth et al., *Sleep* 36, 699-708 (2013); Kiper et al., *Pflugers Arch.* 467, 1081-1090 (2015)].

Обструктивное апноэ сна (ОАС) - это нарушение дыхания во время сна, которое характеризуется повторяющимися эпизодами закупорки верхних дыхательных путей. Во время вдоха проходимость верхних дыхательных путей обеспечивается взаимодействием двух противодействующих сил. Эффекты расширения мускулатуры верхних дыхательных путей противодействуют негативному интралюминарному давлению, сужающему просвет сосуда. Активное сокращение диафрагмы и других дыхательных мышц формирует пониженное давление в дыхательных путях и таким образом является движущей силой дыхания. Стабильность верхних дыхательных путей в значительной степени определяется координацией и сокращающими свойствами дилатирующихся мышц верхних дыхательных путей.

Musculus genioglossus играет решающую роль в патогенезе ОАС. Активность *Musculus genioglossus* возрастает при понижении давления в глотке как дилатирующего компенсаторного механизма. Иннервируясь от *Nervus hypoglossus* она двигает язык вперед и вниз и таким образом расширяет глоточные дыхательные пути [Verse *et al.*, *Somnologie* 3, 14-20 (1999)]. Напряжение дилатирующихся мышц верхних дыхательных путей также модулируется механорецепторами/рецепторами, реагирующими на растяжение, в носоглоточной полости [Bouillette *et al.*, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 46, 772-779 (1979)]. Во время местной анестезии верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелым апноэ сна можно наблюдать дополнительное уменьшение активности *Musculus genioglossus* во время сна [Berry *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 127-132 (1997)]. Пациенты с ОАС имеют высокий риск смертности и заболеваемости вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, как например: повышенное кровяное давление, инфаркт миокарда и апоплексический удар [Vrints *et al.*, *Acta Clin. Belg.* 68, 169-178 (2013)].

При центральном апноэ сна вследствие нарушения функций головного мозга или нарушения регуляции дыхательных путей наступает эпизодическая задержка дыхательных импульсов. Центральные обусловленные нарушения дыхания приводят к механическим остановкам дыхания, т.е. во время этих эпизодов не происходит активности дыхания, все дыхательные мышцы, включая

диафрагму, временно останавливаются. При центральном апноэ сна не происходит закупорки верхних дыхательных путей.

Во время первичного храпа также не наступает закупорка верхних дыхательных путей. Однако при сужении дыхательных путей увеличивается скорость потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Вместе с расслабленной мускулатурой это вызывает трепетание мягких тканей полости рта и глотки в потоке воздуха. И это легкое вибрирование создает храп.

Обструктивный храп (*upper airway resistance syndrome, heavy snoring*, синдром гипопноэ) вызван повторяющейся частичной закупоркой верхних дыхательных путей во время сна. Это приводит к повышению сопротивления дыхательных путей и таким образом к усилению дыхательной работы с существенными интраторакальными колебаниями давления. При этом негативное интраторакальное развитие давления во время вдоха может достигнуть таких же значений, как при полной обструкции дыхательных путей во время ОАС. Патофизиологические воздействия на сердце, циркуляцию крови и качество сна соответствуют воздействиям во время обструктивных апноэ сна. Во время вдоха происходит патогенез, как во время ОАС при нарушенном механизме рефлекса дилатирующих глотку мышц во время сна. Обструктивный храп часто является начальной стадией для ОАС [Hollandt *et al.*, HNO 48, 628-634 (2000)].

Имеющиеся в настоящее время методы лечения храпа и ОАС ограничены. С 1980-х годов известны смеси поверхностно-активных веществ, которые должны уменьшать сопротивление верхних дыхательных путей и храп. [Widdicombe and Davies, *Eur Resp J* 1, 785-791 (1988)]. Эти смеси содержат NaCl, глицерол, полисорбат 80 и хлорид бензалкония. Из опытов на собаках, которым эти смеси были введены инъекционно в глотку, последовало, что эти смеси уменьшают сопротивление верхних дыхательных путей, которые повышают активность *Musculus genioglossus* при вдохе и выдохе и уменьшают храп. ОАС не упоминается в статье Widdicombe, и в этой модели также не показывается, что коллапс верхних дыхательных путей, который приводит к апноэ, может не произойти. Модель Widdicombe and Davies таким образом не прогнозирует ОАС.

Состав, состоящий из: 0,26% глицерола, 0,2% полисорбата 80, 0,9% хлорида натрия и 0,15% сорбата калия (без хлорида бензалкония) представлен на рынке как Asonor® для лечения храпа. В исследовании University State Hospital в Копенгагене изучалась эффективность назального введения Asonor® по сравнению с "Asonor®" без полисорбата 80, применительно к уменьшению храпа. Как Asonor®, так и "Asonor®" без полисорбата 80 способствовали значительному уменьшению храпа [Report from the Departement of Neurology, University State Hospital, Copenhagen, Denmark. Эффект назального применения Asonor® и Polyglycoside 80 на храп и апноэ сна, 1989, <http://www.chrapat.sk/img/klinicka-dokumentacia.pdf>].

ЕР 2595685 В1 (патент США № 9,132,243 В1) представляет фармацевтический продукт, содержащийся в емкости, которая содержит жидкое противохрапное вещество, при этом емкость содержит распылительную насадку с целью попадания противохрапного вещества сразу в носовой ход в виде струи. Жидкое противохрапное вещество - это противохрапный раствор, который содержит хлорид натрия, глицерол, полисорбат и эдетат натрия и альтернативно сорбат калия как консервирующее вещество. Лечение апноэ, или ОАС, не описано в изначально поданных заявочных материалах ЕР 2595685 В1 и U.S. Patent No. 9,132,243 В1. В ЕР 2595685 В1 описанное противохрапное вещество заявлено для использования при лечении храпа и остановке дыхания (апноэ).

Для лечения ОАС в настоящее время нет доступного фармакологического лечения. Операции и оральные устройства имеют ограниченное действие. Стандартом лечения является терапия с помощью системы Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) (положительного постоянного давления в дыхательных путях). Однако сохранение эффективности этого лечения составляет лишь 50 - 70% по причине отторжения, и система в среднем не используется более 4 часов за ночь.

Новые вещества, которые выступают в роли мощных и селективных ингибиторов каналов TASK-1 и/или TASK-3 и особенно подходят для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая такие нарушения дыхания во время сна, как обструктивные и центральные апноэ сна, а также и других заболеваний, известны из РСТ/ЕР2016/079973 и РСТ/ЕР2016/079544 (не опубликовано).

Продолжительность действия опубликованных в EP 15199270.8 и EP 15199268.2 мощных и селективных ингибиторов каналов TASK-1 и/или TASK-3 при назальном введении не всегда достаточна, что требует повторного введения в течение ночи и, как следствие, нарушает ночной покой или сон.

Задача настоящего изобретения состоит в получении действенного фармакологического средства для лечения и/или предупреждения нарушений дыхания, включая такие нарушения дыхания во время сна, как обструктивные и центральные апноэ сна и храп, которое является альтернативой лечению с помощью системы CPAP.

Следующей задачей настоящего изобретения является повышение эффективности лечения и/или предупреждения нарушений дыхания у пациентов, включая такие нарушения дыхания во время сна, как обструктивные и центральные апноэ сна и храп по сравнению с нынешним стандартом лечения (лечение ОАС: система CPAP). Также это альтернативное лечение должно быть простым и удобным в использовании и не мешать спящему. Кроме того, это альтернативное средство, принимаемое один раз в сутки перед сном, не должно нарушать ночной покой и требовать повторного введения препарата.

Следующая задача настоящего изобретения состоит в получении действенных фармакологических веществ для лечения и/или предупреждения нарушений дыхания, включая такие нарушения дыхания во время сна, как обструктивные и центральные апноэ сна и храп в такой форме применения, которая подходит для назального или фарингеального введения перед сном. Особая задача настоящего изобретения состоит в получении фармакологически действенного средства для лечения и/или предупреждения нарушений дыхания, включая такие нарушения дыхания во время сна, как обструктивные и центральные апноэ сна и храп, действие которого составляет, по меньшей мере, 4 часа.

Увеличение продолжительности действия вводимых назально веществ является трудным. По причине физиологических свойств время воздействия веществ, частиц, капсул и подобного на клетки эпители является коротким. Эпителий частично состоит из мерцательных клеток, которые имеют волосковидные структуры, цилии. Они покрыты слизистым слоем (мукусом),

который удаляется с помощью координированного движения цилий в направлении легких. После назального введения на слизистом слое остаются чужеродные частицы и микроорганизмы, и они транспортируются при помощи мукоцилиарного клиренса вместе с мукусом в направлении легких и пищевода. Так мукоцилиарный клиренс препятствует назальному всасыванию веществ и указывает на необходимость увеличения длительности действия. Скорость продвижения мукуса составляет около 5 мм в минуту, так что он обновляется каждые 15-20 минут. Для вводимых назально растворов и порошков было также установлено время полувыведения 15 минут [Illum *et al.*, *Int J Pharm.* 39, 189-199 (1987)], так что вещества в принципе задерживаются на слизистой оболочке только на короткое время, чтобы достичь действия.

Метод достижения увеличения длительности действия после назального введения состоит в том, чтобы продлить время контакта между веществом и местом всасывания в носу, клетками эпителия. При увеличении времени контакта повысится всасывание лекарственных веществ в носу. Прием вещества может произойти через более длительный промежуток времени, чем, во-первых, будет достигнуто увеличение времени действия и, во-вторых, увеличится количество принятого препарата. Методами увеличения времени контакта между веществом и клетками эпителия являются, среди прочего, повышение вязкости, использование биоадгезивных полимеров или применение микрочастиц.

Пеннингтон и др. уже в 1988 году показали, что при повышении вязкости назально вводимых растворов с гидроксипропилметилцеллюлозой снижается скорость клиренса [Pennington *et al.*, *Int J Pharm.* 43, 221-224 (1988)]. С повышением процента содержания полимера и увеличивающейся при этом вязкости время полураспада увеличилось с 1 часа до 2,2 часов. По сравнению с наблюдаемым Иллюм и др. [Illum *et al.*, *Int J Pharm.* 39, 189-199 (1987)] временем полураспада для растворов 15 минут, повышение вязкости привело к значительному увеличению времени полураспада. Вязкие растворы и полутвердые системы, такие как гели, кремы и мази вводятся сложнее, чем маловязкие составы. Распыление спреем больше невозможно, а точная дозировка с помощью аппликатора при полутвердых системах осложнена. Вводимые назально полутвердые системы могут также приводить к блокаде, которая может мешать носовому дыханию. Помимо введения

высоковязких растворов и готовых к нанесению гелей возможно также введение гелей *in situ* [Majithiya et al., AAPS PharmSciTech 7 (3), Article 67 (2006)]. Здесь гелеобразование начинается сначала в носу, например, при изменении температуры, значения pH или наличии ионов. Так может вводиться маловязкий раствор, и вязкая препаративная форма с ее позитивными эффектами имеется в распоряжении после гелеобразования на месте осаждения, слизистой оболочке носа. Так могут использоваться системы дозирования для введения, которые обеспечивают точное и простое введение. Прежде всего речь идет о полных и сложных лекарственных формах, так как гелеобразование должно быть точно выверено. Если гелеобразование вызвано изменением температуры, требуется обеспечить его начало при физиологической температуре, однако при хранении это должно быть прекращено. Тем самым ставятся, с одной стороны, особые требования к хранению и обращению с целью предотвратить преждевременное гелеобразование, с другой стороны, расходы на развитие и производство такой чувствительной системы очень высоки.

В качестве биоадгезивных полимеров часто используются крахмал и хитозан [Illum et al., *J Controlled Release* 87, 187-198 (2003)]. Хитозан является биоадгезивным полисахаридом и может взаимодействовать с клетками эпителия и слизистым слоем. Тем самым вызывается более долгое время контакта, которое имеется для переноса вещества через мембрану. Хитозан широко освещен в литературе, прежде всего речь идет об экспериментах *in vitro*. До настоящего времени не допускалось использование хитозана при назальном введении (FDA Drug Databases, Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products), и потенциальная долговременная токсичность при длительном назальном введении полностью не исследовалась.

Еще одной возможностью увеличения длительности действия после назального приема вещества является капсулирование вещества в полимерные микрочастицы [Cerchiara et al., *Eur J Pharm Biopharm.* 61, 195-200 (2005)]. Для этого вещество запечатывается в пригодном полимере, который достаточно растворим в воде, или в смеси полимеров, при которой также становится возможным прилипание насыщенным веществом микрочастиц на слизистой оболочке носа. После введения такой лекарственной формы в нос вещество медленно

высвобождается из микрочастиц посредством диффузии и/или деструкции или эрозии полимера, в зависимости от свойств используемого полимера, что приводит к увеличению длительности действия вещества на месте действия. Если используемая смесь полимеров, из которой состоят микрочастицы, дополнительно обладает свойством прикрепляться к слизистой оболочке носа, можно рассчитывать на увеличение времени нахождения и, как следствия, увеличение длительности действия назально введенного лекарства. Именно комбинация из микрочастиц и биоадгезивных полимеров представляет собой подробно описанную смесь для увеличения длительности действия при назальном введении, так как здесь комбинируются два принципа - медленное высвобождение и увеличение времени контакта. При этом микрочастицы могут производиться прямо из биоадгезивного полимера [Illum *et al.*, *Int J Pharm.* 39, 189-199 (1987)] или для этого могут использоваться другие полимеры, такие как полилактид-ко-гликолид (PLGA), которые на следующем этапе будут заключены в оболочку из биоадгезивного полимера [Pawar *et al.*, *Am Assoc Pharmac Sci J* 12, 130-137 (2010)].

Наряду с использованием выше описанных микрочастиц увеличение длительности действия вещества может достигаться также с помощью использования суспензированного вещества вместо растворенного. Для этого используемое вещество микронизируется (уменьшается до микрочастиц вещества) и вводится в жидкую фазу (суспензируется). После введения в нос частицы вещества медленно растворяются на месте действия. Растворенное вещество может всасываться через слизистую оболочку носа и затем оказывать действие. Кинетика растворения, которая определяет увеличение длительности действия, зависит, среди прочего, от физикохимических свойств вводимого вещества, таких как растворимость, размер частиц и др. Путем введения суспензий кристалликов глюкокортикоидов может быть достигнуто, например, местное увеличение длительности действия. [Rygg *et al.*, *Pharm Res.* 33, 909-921(2016)].

Переработка веществ в суспензии кристалликов, как и капсулирование веществ в полимерные микрочастицы с целью увеличения продолжительности действия при назальном введении, связана с многочисленными недостатками.

С одной стороны, производство таких лекарственных форм по сравнению с, например, растворами веществ технически намного сложнее. Так, производство

суспензий кристалликов и полимерных микрочастиц требует множества последовательных шагов, которые значительно влияют на качество итоговой лекарственной формы. На функциональность таких сложных лекарственных форм может неблагоприятно влиять недостаточная устойчивость при хранении. Так, суспензии кристалликов обнаруживают, например, оседание частиц (включая образование осадка) и/или изменение изначального размера частиц во время хранения, что приводит к неоднородности лекарственной формы и, следовательно, к неправильной дозировке.

С другой стороны, производство суспензий кристалликов и полимерных микрочастиц требует применения многочисленных стабилизаторов и полимерных образателей матрицы, что при назальном введении может приводить к местной непереносимости/раздражению. Так, например, известно, что многочисленные стабилизаторы могут приводить к нежелательному влиянию на движение цилий, лизису клеток и деактивации энзимов [Schinichiro *et al.*, *Int J Pharm.* 9, 173-184 (1981)]. Гидролитическое расщепление полимеров, таких как биорезорбируемые полиэстеры (например, PLGA), которые часто используются как образатели матрицы для микрочастиц, часто может приводить к высвобождению продуктов расщепления (например, молочной и гликолевой кислоты), которые могут сильно снижать pH-значение. Местное раздражение могут вызывать сами частицы.

Кроме того, использование частных систем, таких как суспензии кристалликов и полимерных микрочастиц, которые сопровождаются медленным высвобождением и растворением вещества, может приводить к тому, что из-за мукоцилиарного клиренса невоспроизводимая часть дозы всасывания удаляется и проглатывается как нерастворимая частица. Проглатывание вещества может затем приводить к большой изменчивости экспозиции. [Malinovsky *et al.*, *Br J Anaesthesia* 77, 203-207 (1996)].

Далее применение суспензий кристалликов и полимерных микрочастиц связано с более сложным руководством к применению, что может приводить к ошибкам в использовании, которые также угрожают желаемому результату лечения.

Недостатками описанных смесей для увеличения длительности действия назально введенных веществ, таких как вязкие системы, суспензии кристалликов и микрочастиц, являются высокие затраты на производство, сложность лекарственных форм, риск большой изменчивости экспозиции и, наконец, недостаточная безопасность используемых вспомогательных веществ (например, полимеров) для назального введения.

Неожиданно данное изобретение показало, что назальное введение состава, содержащего терапевтически действующее количество по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в $>2,5\%$ до 100 мас./об.% полиэтиленгликоля значительно увеличивает продолжительность действия ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли, в зависимости от их дозы.

Предметом настоящего изобретения является стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального введения, содержащая терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в $>2,5\%$ до 100 мас./об.% полиэтиленгликоля и, при необходимости, по меньшей мере, одного вспомогательного вещества, причем препаративная форма имеет значение pH 4 - 8.

Назальное или фарингеальное введение терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в препаративной форме, содержащей регулятор pH и агент растворения без добавления полиэтиленгликоля при повышении дозы ингибиторов каналов TASK-1 и/или TASK-3 не приводило к увеличению длительности действия.

Неожиданно препаративные формы, содержащие терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в препаративной форме и содержащие 20

мас./об.% пропиленгликоля (вместо полиэтиленгликоля) и регулятор pH и агент растворения, не показали увеличения длительности действия ингибиторов каналов TASK-1 и/или TASK-3.

Также препаративные формы, содержащие терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в препаративной форме и содержащие 1,25 мас./об.% увеличивающего вязкость вещества натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ) (вместо ПЭГ) и регулятор pH и агент растворения, не показали увеличения длительности действия ингибиторов каналов TASK-1 и/или TASK-3, хотя вязкость этой препаративной формы с 1,25 мас./об.% Na-КМЦ сравнима, согласно изобретению, с вязкостью препаративной формы, модержащей 20 мас./об.% ПЭГ400. Это указывает на то, что связанное с добавлением ПЭГ повышение вязкости может не являться основной причиной увеличения продолжительности действия наблюдаемых, согласно изобретению, препаративных форм.

Также состав, содержащий полисорбат 80 и по меньшей мере, 5 мас./об.% ПЭГ400 в фосфатном буферном растворе, pH 7, без ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 не показал в данном изобретении никакого действия.

У специалиста не было данных, чтобы заменить физическое лечение ОАС с помощью CPAP, так как фармакологическая альтернатива впервые описана в неопубликованном РСТ/EP2016/079973. Также против храпа в настоящее время нет или очень ограничено фармакологическое лечение, так что у специалиста также не было бы данных, чтобы сделать данное изобретение. Также если бы описанные в РСТ/EP2016/079973 ингибиторы TASK-1 и/или TASK-3 были известны, у специалиста не было бы причины предполагать, что описанный, очень удобный для использования способ увеличения длительности действия ингибиторов каналов TASK-1 и/или TASK-3 является успешным.

В уровне техники нет указаний на то, что увеличение длительности действия ингибиторов каналов TASK-1 и/или TASK-3 на несколько часов относительно ОАС может быть достигнуто при применении стандартного вспомогательного вещества полиэтиленгликоля, не пропиленгликоля. Также в уровне техники нет указаний,

что увеличение продолжительности действия на несколько часов может быть достигнуто без использования в уровне техники для продолжительности действия назально вводимых веществ описанных дорогостоящих смесей, таких как микрочастицы, суспензии кристалликов или биоадгезивные системы.

Кроме того, в уровне техники нет указаний, что увеличение продолжительности действия с помощью препаративных форм, согласно изобретению, может быть достигнуто только в специфическом интервале концентрации компонента препаративной формы полиэтиленгликоля. Также из указаний в уровне техники нельзя определить подходящие интервалы концентрации компонентов препаративной формы.

В рамках настоящего изобретения стабильная фармацевтическую перпаративную форму вводят назально или фарингеально.

В рамках настоящего изобретения понятия «назально» и «интраназально» употребляются синонимически.

В рамках настоящего изобретения стабильные фармацевтические препаративные формы, подходящие для назального введения, являются препаративными формами в жидких, полутвердых или твердых формах, таких как капли в нос, назальные растворы, назальные гели, назальные мази, назальные кремы или порошковидные лекарственные формы.

В рамках настоящего изобретения назальное введение может осуществляться с помощью назального спрея, пипетки, флакона, системы COMOD[®], распылителей (например, пьезоэлектрических распылителей, ультразвуковых или насадочных аэрозольных генераторов, ингаляторов) или дозированных аэрозолей, либо назальных аппликаторов для полутвердых препаративных форм (наконечников для тубиков, лопаток) и/или твердых препаративных форм (порошков). Согласно варианту осуществления настоящего изобретения введение осуществляют с помощью назального спрея.

В рамках настоящего изобретения стабильные фармацевтические препаративные формы, подходящие для фарингеального введения, являются

препаративными формами в жидких, полутвердых или твердых формах, таких как растворы, гели или порошки.

В рамках настоящего изобретения фарингеальное введение может осуществляться посредством ингаляции с использованием распылителей (например, пьезоэлектрических распылителей, ультразвуковых или насадочных аэрозольных генераторов, спреев) или дозированных аэрозолей, или посредством местного введения с использованием бронхоскопа (инстилляцией), пипетки, флакона или подобного.

Терапевтическое действие в значении настоящего изобретения определяется как уменьшение индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) у пациента с нарушениями дыхания во время сна, такими как обструктивные и центральные апноэ сна и храп, после назального или фарингеального введения терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения терапевтическое действие определяется как уменьшение индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) у пациента с нарушениями дыхания во время сна, такими как обструктивные и центральные апноэ сна и храп, после назального или фарингеального введения терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли на, по меньшей мере, 20%.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения терапевтическое действие определяется как уменьшение индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) у пациента с нарушениями дыхания во время сна, такими как обструктивные и центральные апноэ сна и храп, после назального или фарингеального введения терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли на, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 25%, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 35%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 45%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 55%,

по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 65%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 75% или по меньшей мере, 80%.

Продолжительность действия в значении настоящего изобретения определяют как время после назального или фарингеального введения терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с нарушениями дыхания во время сна, такими как обструктивные и центральные апноэ сна и храп, во время которого снижается индекс апноэ-гипопное (ИАГ) у этого пациента.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения продолжительность действия определяется как время после назального или фарингеального введения терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с нарушениями дыхания во время сна, такими как обструктивные и центральные апноэ сна и храп, при котором индекс апноэ-гипопное (ИАГ) у этого пациента снижается по меньшей мере, на 20%.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения продолжительность действия определяется как время после назального или фарингеального введения терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с нарушениями дыхания во время сна, такими как обструктивные и центральные апноэ сна и храп, при котором индекс апноэ-гипопное (ИАГ) у этого пациента снижается на, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 25%, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 35%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 45%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 55%, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 65%, по меньшей мере, 70%, по меньшей мере, 75% или по меньшей мере, 80%.

В значении настоящего изобретения продолжительность действия составляет по меньшей мере, 3 часа или по меньшей мере, 3,5 часа или по меньшей мере, 4 часа или по меньшей мере, 4,5 часа или по меньшей мере, 5 часов или по

меньшей мере, 5,5 часов или по меньшей мере, 6 часов или по меньшей мере, 6,5 часов или по меньшей мере, 7 часов или по меньшей мере, 7,5 часов или по меньшей мере, 8 часов. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения продолжительность действия составляет по меньшей мере, 3 часа. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения продолжительность действия составляет по меньшей мере, 4 часа. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения продолжительность действия составляет по меньшей мере, 5 часов.

Терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в значении настоящего изобретения определяется как количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли, которое при назальном или фарингеальном введении показывает продолжительность действия по меньшей мере, 3 часа или по меньшей мере, 3,5 часа или по меньшей мере, 4 часа или по меньшей мере, 4,5 часа или по меньшей мере, 5 часов или по меньшей мере, 5,5 часов или по меньшей мере, 6 часов или по меньшей мере, 6,5 часов или по меньшей мере, 7 часов или по меньшей мере, 7,5 часов или по меньшей мере, 8 часов.

Терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в значении настоящего изобретения определяется как количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли, которое при назальном или фарингеальном введении показывает продолжительность действия по меньшей мере, 3 часа.

Терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в значении настоящего изобретения определяется как количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа

или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли, которое при назальном или фарингеальном введении показывает продолжительность действия по меньшей мере, 4 часа.

Терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в значении настоящего изобретения определяется как количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли, которое при назальном или фарингеальном введении показывает продолжительность действия по меньшей мере, 5 часов.

В рамках настоящего изобретения вспомогательными веществами являются вещества, которые в стабильной фармацевтической препаративной форме служат для того, чтобы установить или стабилизировать значение pH, повысить растворимость вещества, микробиологически и физически стабилизировать приготовление, изменить вязкость препаративной формы или улучшить вкус или внешний вид.

Примерами вспомогательных веществ в значении настоящего изобретения являются регуляторы pH, агенты растворения, антиоксиданты, стабилизаторы, уплотняющие вещества, консервирующие средства, регуляторы тоничности, душистые вещества, ароматические вещества, красители.

Предметом настоящего изобретения являются также стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения, причем, при необходимости, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из, по меньшей мере, одного регулятора pH, по меньшей мере, одного агента растворения, по меньшей мере, одного антиоксиданта, по меньшей мере, одного стабилизатора, по меньшей мере, одного уплотняющего вещества, по меньшей мере, одного консервирующего средства, по меньшей мере, одного регулятора тоничности, по меньшей мере, одного душистого вещества, по меньшей мере, одного ароматического вещества и, по меньшей мере, одного красителя.

Регуляторами pH в значении настоящего изобретения являются, например, порошки, такие как лимонная кислота и ее соли, уксусная кислота и ее соли и фосфорная кислота и ее соли, или неорганические кислоты, например, соляная кислота, борная кислота, карбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты, аминокислоты или органические кислоты, например, монокрбоновые кислоты (оксокарбоновая кислота или поликарбоновая кислота) или основания, например, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия.

Предметом настоящего изобретения являются также стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения, причем, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты и ее солей, уксусной кислоты и ее солей, фосфорной кислоты и ее солей, соляной кислоты, карбоновых кислот, бикарбоновых кислот, аминокислот, оксокарбоновых кислот, поликарбоновых кислот, гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия и гидрокарбоната натрия.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения регулятором pH является фосфатный буферный раствор. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения регулятором pH является фосфатный буферный раствор, который в значении настоящего изобретения буферизирует раствор до значения pH от 4 до 8. Предпочтительным диапазоном pH является диапазон между 7 и 8. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения значение pH препаративных форм, согласно изобретению, составляет 7.

Агентами растворения в значении настоящего изобретения являются, например, комплексообразующие вещества (например, циклодекстрины и натрий ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты)), растворители (например, этанол, пропиленгликоль, диметилацетамид) и тензиды. В группу тензидов относятся, например, жирные спирты (например, цетиловый спирт), фосфолипиды (например, лецитин), стерин (например, холестерин), желчнокислые соли, сапонины, глицериновые эфиры жирных кислот (например, глицеролмоностеарат), полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот (например, полиоксиэтилена стеарат), полиоксиэтиленсорбитана эфиры жирных кислот (как Tween[®], например, полисорбат 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат),

полисорбат 21 (полиоксиэтилен (4) сорбитан монолаурат), полисорбат 40 (полиэтилен (20) сорбитан монопальмитат), полисорбат 60 (полиэтилен (20) сорбитан моностеарат), полисорбат 61 (полиоксиэтилен (4) сорбитан моностеарат), полисорбат 65 (полиоксиэтилен (20) сорбитан тристеарат), полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат), полисорбат 81 (полиоксиэтилен (5) сорбитан моноолеат), полисорбат 85 (полиоксиэтилен (20) сорбитан триолеат), полисорбат 120 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моноизостеарат)), сорбитановые эфиры жирных кислот (как Span[®], например сорбитана монолаурат (Span[®] 20), сорбитана монопальмитат (Span[®] 40), сорбитана моностеарат (Span[®] 60) сорбитана тристеарат (Span[®] 65), сорбитана моноолеат (Span[®] 80), сорбитана сесквиолеат (Span[®] 83), сорбитана триолеат (Span[®] 85), полиэтиленглицерола эфиры жирных кислот (например, полиэтиленглицерола моностеарат, полиэтиленглицерола триолеат, полиэтиленглицерола триолеат), полиоксиэтиленовые эфиры жирных спиртов (например, полиоксиэтилена лауриловый эфир, полиоксиэтилена цетилстеариловый эфир), полиоксипропилен-полиоксиэтилен-блок-сополимеры (например, полуксамер), алкилсульфаты (например, лаурилсульфат натрия, цетилстеарилсульфат натрия), щелочное мыло (например, натрия пальмитат, натрия стеарат) и эфиры сахарозы и жирных кислот. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения агент растворения выбирается из группы, состоящей из этанола, полисорбата 20, полиоксиэтилен (8) стеарата и полисорбата 80. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения агентом растворения является полисорбат 80.

Предметом настоящего изобретения являются также стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения, причем, при необходимости, по меньшей мере, один агент растворения выбран из группы, состоящей из этанола, полисорбата 20, полиоксиэтилен (8) стеарата и полисорбата 80.

Поскольку в качестве агента растворения содержится тензид в препаративных формах, согласно изобретению, концентрация этих тензидов составляет их минимально критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ) и максимально допустимое количество для назального или фарингеального введения. ККМ полисорбата 80 составляет 0,001 мас./об.%, фармацевтически

максимально допустимая концентрация составляет 10 мас./об.%. При использовании полисорбата 80 как агента растворения, полисорбат 80 содержится в концентрации 0,001 - 10 мас./об.%, или 0,1 - 10 мас./об.%, или 1 - 10 мас./об.% или 5 - 10 мас./об.% в перпаративных формах, согласно изобретению. Альтернативно полисорбат 80 может содержаться также в концентрации до 15 мас./об.% или до 20 мас./об.% в препаративных формах, согласно изобретению.

Антиоксидантами в значении данного исследования являются лимонная кислота, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситуол, ЭДТА, насыщение азотом, токоферолом, аскорбиновой кислотой, глутатионом, цистеином, сульфитами (например, сульфитом натрия, гидрогенсульфитом натрия), дисульфитами (например, пиросульфитом натрия), эфирами аскорбиновой кислоты или галлатами. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения антиоксидант выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, бутилгидроксианизола, бутилгидрокситуола, ЭДТА и насыщения азотом. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения антиоксидантом является бутилгидроксианизол.

Предметом настоящего изобретения являются также стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения, причем, при необходимости, по меньшей мере, один антиоксидант выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, бутилгидроксианизола, бутилгидрокситуола, ЭДТА и насыщения азотом.

Вариант осуществления данного исследования касается стабильных фармацевтических препаративных форм для назального или фарингеального применения, содержащих:

терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в $>2,5$ до 100 мас./об.% полиэтиленгликоля и антиоксиданта и, при необходимости, по меньшей мере, еще одного вспомогательного вещества, причем препаративная форма имеет значение pH 4 - 8.

К консервирующим средствам в значении настоящего изобретения относятся, например, фенольные соединения, такие как фенол или крезол, спирты, такие как этанол, хлорбутанол, фенилэтанол или пропиленгликоль, инвертное мыло, тако как бензалкония хлорид или бензетония хлорид, бензойная кислота или ее соли, сорбиновая кислота и ее соли, дегидрацетовая кислота, а также серная кислота и ее соли, гидросульфит натрия, парабены, включая метилпарабен и пропилпарабен или тиомерсал. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения консервирующее средство выбрано из группы, состоящей из C₈-C₁₈-хлорида алкония, метилпарабена, пропилпарабена, сорбиновой кислоты, хлорбутанола и хлорида бензалкония. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения консервирующим средством является хлорид бензалкония.

Предметом настоящего изобретения являются также стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения по одному, причем, при необходимости, по меньшей мере, одно консервирующее средство выбрано из группы, состоящей из C₈-C₁₈-хлорида алкония, метилпарабена, пропилпарабена, сорбиновой кислоты, хлорбутанола и хлорида бензалкония.

Регуляторы тоничности в значении настоящего изобретения включают в себя, например, соли (напр., катионы плазмы с физиологически переносимыми противоионами), сахар (напр. глюкоза, сахароза), сахарные спирты (напр., маннитол, сорбитол), гликоли (напр., пропиленгликоль) и прочие неионогенные полилол-материалы).

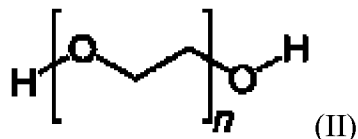
К загустителям в значении настоящего изобретения, относятся, например, природные каучуки, альгиновая кислота, пектины, крахмал и производные крахмала, желатин, поллоксамеры (блоксополимеры, этиленоксид и пропиленоксид), производные целлюлозы, полимеры акриловой кислоты и виниловые полимеры.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению в качестве вспомогательных веществ включают в себя, как по меньшей мере, один регулятор pH. Согласно варианту осуществления

настоящего изобретения препаративные формы по изобретению в качестве вспомогательных веществ включают в себя, как по меньшей мере, один антиоксидант. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению в качестве вспомогательных веществ включают в себя, как по меньшей мере, один агент растворения. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению в качестве вспомогательных веществ включают в себя, как по меньшей мере, один регулятор pH и, как по меньшей мере, один агент растворения/ Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению в качестве вспомогательных веществ включают в себя, как по меньшей мере, один антиоксидант, и, как по меньшей мере, один агент растворения. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению в качестве вспомогательных веществ включают в себя, как по меньшей мере, один регулятор pH, и, как по меньшей мере, один антиоксидант. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению в качестве вспомогательных веществ включают в себя, как по меньшей мере, один агент растворения, и, как по меньшей мере, одно консервирующее вещество.

Предметом настоящего изобретения являются стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения, причем форма содержит 5 - 100 мас./об.% полиэтиленгликоля 400, 0 - 10 мас./об.% агента растворения, 0 - 95 мас./об.% регулятора pH и, при необходимости, по меньшей мере, одно дополнительное вспомогательное вещество.

В значении настоящего изобретения полиэтиленгликоль определен как полиэтиленгликоль общей формулы (II)



с молярной массой 44 г/моль на повторяющуюся единицу плюс масса содержащейся в нем воды. Брутто-формула полиэтиленгликоля – $\text{C}_{2n}\text{H}_{4n+2}\text{O}_{n+1}$.

В рамках настоящего изобретения применяют полиэтиленгликоли со средней молярной массой от 200 до 3350 Да. Согласно другому варианту

осуществления в рамках настоящего изобретения применяют полиэтиленгликоли с молекулярной массой от 200 до 600, либо от 300 до 400, либо 400. Их использование допускается в случае назального применения.

Вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильную фармацевтическую форму для назального или фарингеального применения, при котором препаративная форма содержит $>2,5 - 100$ мас./об.% полиэтиленгликоля с молекулярной массой от 200 до 600, и, при необходимости, включает в себя, по меньшей мере, один регулятор pH, по меньшей мере, один агент растворения и, по меньшей мере, дополнительное вспомогательное вещество.

PEG 400 демонстрирует среднюю молярную массу на уровне 400 г/моль, PEG 300 – на уровне 300 400 г/моль.

В рамках настоящего изобретения динамическая вязкость (при 20°C) препаративных форм согласно данному изобретению составляет от 0,5 до 1480 мПа·с, предпочтительно от 10 до 140 мПа·с. Предпочтительная динамическая вязкость препаративных форм (при 20°C) согласно данному изобретению для назального применения в виде назального спрея составляет от 1,0 до 140 мПа·с. Предпочтительная динамическая вязкость препаративных форм (при 20°C) согласно данному изобретению для назального применения в виде назальных капель составляет от 1,0 до 1480 мПа·с.

Вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильную фармацевтическую форму для назального или фарингеального применения, при этом препаративная форма демонстрирует вязкость от 0,5 до 200 мПа·с., предпочтительно от 1 до 20 мПа·с.

Препаративная форма согласно данному изобретению, содержащая 20 мас./об.% PEG400 и 10 мас./об.% полисорбата 80 в фосфатном буфере, имеет динамическую вязкость порядка 6 мПа·с.

В рамках настоящего изобретения предусмотрен предпочтительный размер капелек (принятый в качестве среднего показателя объема) для распыленной препаративной формы от 5 до 300 мкм, предпочтительно от 30 до 100 мкм. Это не зависит от того, осуществляется ли введение назально или через рот.

Вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильную фармацевтическую форму для назального или фарингеального применения, при этом препаративную форму вводят в виде назального спрея, а размер капельки используют в качестве среднего показателя объема от 5 - 300 мкм, предпочтительно 30 - 100 мкм.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению включают в себя: 2,5 мас./об. % - 100 мас./об. % или 3 мас./об. % - 100 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 90 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 80 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 70 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 60 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 50 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 40 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 30 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 20 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 10 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 5 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 100 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 90 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 80 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 70 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 60 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 50 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 40 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 30 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 20 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 10 мас./об. %, или 5 мас./об. % PEG200 или PEG300, или PEG400, или PEG500, или PEG600.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения препаративные формы согласно изобретению содержат $> 2,5$ мас./об. % - 100 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 100 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 90 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 80 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 70 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 60 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 50 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 40 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 30 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 20 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 10 мас./об. %, или 3 мас./об. % - 5 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 100 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 90 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 80 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 70 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 60 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 50 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 40 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 30 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 20 мас./об. %, или 5 мас./об. % - 10 мас./об. %, или 5 мас./об. % PEG400.

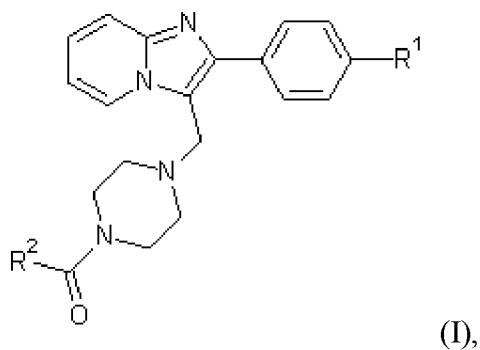
Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению включают в себя ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 в объеме $> 2,5$ до 100 мас./об.% PEG400. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения препаративные формы согласно

изобретению содержат ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 в 5 - 100 мас./об. % PEG400. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению включают в себя ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 в объеме от 10 до 100 мас./об.% PEG400. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению включают в себя ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 в объеме от 20 до 100 мас./об.% PEG400. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению включают в себя ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 в объеме от 5 до 20 мас./об.% PEG400. Согласно варианту осуществления настоящего изобретения препаративные формы по изобретению включают в себя ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 в объеме 20 мас./об.% PEG400.

В рамках настоящего изобретения вещество определено в качестве ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболита или его фармацевтически приемлемой соли.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению, например, представляет собой такие препаративные формы, при которых, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений, описанных в РСТ/EP2016/079973.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению, например, представляет собой такие препаративные формы, при которых, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений общей формулы (I)



в которой

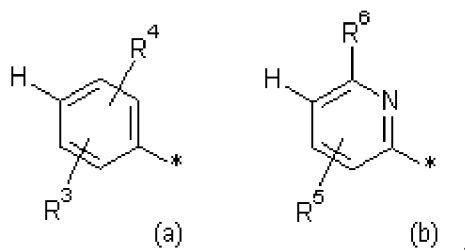
R^1 означает галоген, циано, (C_1-C_4) -алкил, циклопропил или циклобутил,

и

R^2 означает (C₄-C₆)-циклоалкил, где -CH₂-группа кольца может быть замещена -O-,

или

означает фенильную группу формулы (a) или пиридинильную группу формулы (b)



где * обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^3 означает фтор, хлор, бром, циано, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-алкокси,

причем (C₁-C₃)-алкил и (C₁-C₃)-алкокси могут быть до трех раз замещены фтором,

R^4 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^5 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

и

R^6 означает водород, (C₁-C₃)-алкокси, циклобутилокси, оксетан-3-илокси, тетрагидрофуран-3-илокси или тетрагидро-2H-пиран-4-илокси,

причем (C₁-C₃)-алкокси может быть до трех раз замещен фтором,

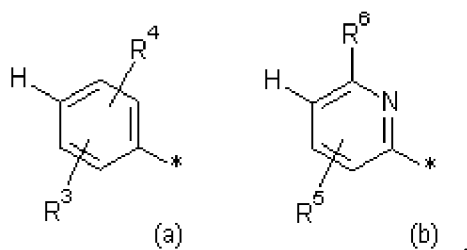
также как его соли, сольваты и сольваты солей.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению, к примеру, представляет собой такие препаративные формы, при которых по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений приведенной выше формулы (I), где:

R^1 означает фтор, хлор, метил, изопропил, *трет.*-бутил или циклопропил
и

R^2 означает циклобутил, цикlopентил или циклогексил
или

означает фенильную группу формулы (a) или пиридинильную группу формулы (b)



где * обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^3 означает фтор, хлор, циано, (C_1-C_3) -алкил, (C_1-C_3) -алкокси или трифторметокси

R^4 означает водород, фтор или хлор,

R^5 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

и

R^6 означает водород или (C_1-C_3) -алкокси, который до трех раз может быть замещен фтором,

также как его соли, сольваты и сольваты солей.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению, к примеру, представляет собой такие препаративные формы, при которых по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений формулы (I), где:

R^1 означает хлор или бром,

также как его соли, сольваты и сольваты солей.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению, к примеру, представляет собой такие препаративные формы, при которых по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений формулы (I), где:

R^1 означает, метил, изопропил, *трет.*-бутил или циклопропил,

также как его соли, сольваты и сольваты солей.

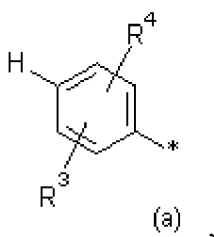
Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению также представляет собой такие препаративные формы, при которых, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений формулы (I), где:

R^2 означает циклобутил, цикlopентил или циклогексил,

также как его соли, сольваты и сольваты солей.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению также представляет собой такие препаративные формы, при которых, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений формулы (I), где:

R^2 означает фенильную группу формулы (a)



где * обозначает связь с соседней карбонильной группой,

R^3 означает фтор, хлор, циано, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

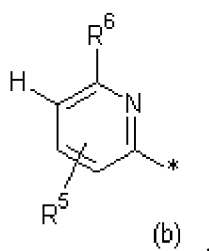
и

R^4 означает водород, фтор или хлор,

также как его соли, сольваты и сольваты солей.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению также представляет собой такие препаративные формы, при которых, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений формулы (I), где:

R^2 означает пиридинильную группу формулы (b)



где * обозначает связь с соседней карбонильной группой,

R^5 означает водород, хлор или бром

и

R^6 означает (C₁-C₃)-алкокси, который до трех раз может быть замещен фтором,

также как его соли, сольваты и сольваты солей.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению также представляет собой такие препаративные формы, при которых, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений формулы (I), где:

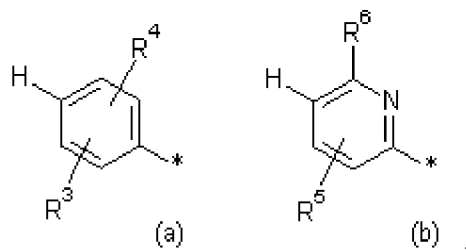
R^1 означает хлор, фтор, изопропил или циклопропил

и

R^2 означает циклобутил, цикlopентил или циклогексил

или

означает фенильную группу формулы (a) или пиридинильную группу формулы (b)



где * обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R³ представляет собой фтор, циано, метил, изопропил, метокси или этокси

R⁴ означает водород, фтор или хлор,

R⁵ означает водород, хлор или бром

и

R⁶ означает метокси, диформетокси, триформетокси или изопропокси

также как его соли, сольваты и сольваты солей.

Указанные в данных или предпочтительных комбинациях остатков в отдельности определения остатков применяют независимо от названных комбинаций остатков, также произвольным образом с помощью определений остатков других комбинаций.

Весьма предпочтительными являются комбинации двух или нескольких вышеназванных предпочтительных областей.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению также представляет собой такие препаративные формы, при которых, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединений Таблицы 1. Синтез соединений описан в стандарте PCT/EP2016/079973.

Таблица 1: Соединения, предусмотренные стандартом РСТ/ЕР2016/079973

Пример	Наименование
1	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанон
2	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанон
3	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон
4	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанон
5	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-метоксифенил)метанон
6	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-хлор-5-фторфенил)метанон
7	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанон
8	(4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклогексил)метанон
9	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклогексил)метанон
10	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
11	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклобутил)метанон
12	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон
13	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон
14	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-метилфенил)метанон
15	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон
16	(2-хлор-5-фторфенил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
17	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклогексил)метанон
18	((4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклобутил)метанон
19	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-метоксифенил)метанон
20	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон
21	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон
22	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-метилфенил)метанон
23	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон

Пример	Наименование
24	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[3-(трифторметокси)фенил]метанон
25	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[3-(трифторметил)фенил]метанон
26	((4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(пиридин-2-ил)метанон
27	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фтор-5-метоксифенил)метанон
28	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-этоксифенил)метанон
29	(2-хлор-5-метоксифенил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
30	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(тетрагидро-2Н-пуган-2-ил)метанон
31	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-изопропоксифенил)метанон
32	2-[(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)карбонил]бензонитрил
33	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-изопропилфенил)метанон
34	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-изопропилфенил)метанон
35	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанон
36	(3-хлорфенил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
37	(2-хлорфенил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
38	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]метанон
39	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-изопропоксипиридин-2-ил)метанон
40	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метокси-4-метилпиридин-2-ил)метанон
41	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[6-(циклобутилоху)пиридин-2-ил]метанон
42	(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
43	(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
44	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанон
45	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-этоксипиридин-2-ил)метанон
46	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[6-(тетрагидро-2Н-пуган-4-илоху)пиридин-2-ил]метанон
47	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон

Пример	Наименование
48	(4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанон
49	(4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклобутил)метанон
50	(5-фтор-2-метоксифенил)(4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
51	(2-хлор-5-фторфенил)(4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
52	(4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон
53	(2-фторфенил)(4-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
54	циклопентил(4-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
55	(4-{[2-(4-Изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон
56	циклопентил(4-{[2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
57	циклогексил(4-{[2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
58	(2-метоксифенил)(4-{[2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
59	(6-метоксипиридин-2-ил)(4-{[2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанон
60	(4-(3-{[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-ил]метил}имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)бензонитрил
61	4-[3-(4-{[6-метоксипиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)метил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]бензонитрил
62	4-(3-{[4-(циклопентилкарбонил)пиперазин-1-ил]метил}имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)бензонитрил
63	4-(3-{[4-(циклогексилкарбонил)пиперазин-1-ил]метил}имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)бензонитрил
64	(4-{[2-(4-трет.-бутилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон
65	(4-{[2-(4-трет.-бутилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанон
66	(4-{[2-(4-трет.-бутилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанон
67	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанон
68	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон
69	(4-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанон
70	4-(3-{[4-(2-фтор-5-метоксибензоил)пиперазин-1-ил]метил}имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)бензонитрил
71	4-[3-(4-{[6-метокси-3-метилпиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)метил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]бензонитрил

Пример	Наименование
72	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон
73	(4-{[2-(4- <i>трет.</i> -бутилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон
74	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению также представляет собой такие препаративные формы, при которых, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из группы, которая состоит из:

Пример	Наименование
1	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанон
2	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанон
3	(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон
4	(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанон

также как его соли, сольваты и сольваты солей.

Стабильная фармацевтическая препаративная форма по изобретению также представляет собой такие препаративные формы, при которых, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 представляет собой (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения для лечения и/или предотвращения заболеваний.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивных апноэ сна, центральных апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмий,

нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивных апноэ сна, центральных апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний, причем назальное или фарингеальное применение осуществляют с помощью назального спрея, капель в нос, назальных растворов, порошковых ингаляторов, распылителей, дозированных аэрозолей или полутвердых гелей.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивных апноэ сна, центральных апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний, при котором период воздействия составляет, по меньшей мере, 3 часа.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивных апноэ сна, центральных апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний, при котором период воздействия составляет, по меньшей мере, 4 часа.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения в способе лечения и/или профилактики нарушений

дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивных апноэ сна, центральных апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний, при котором период воздействия составляет, по меньшей мере, 5 часов.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения в способе лечения и/или профилактики обструктивных апноэ сна или храпа, и включает в себя:

терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3, представляет собой 4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)-метанон или его гидрат, сольват, полиморф или метаболит или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 20% – 100% PEG400 и 0 – 10% полисорбата 80 и 0 – 80% фосфатного буфера, показатель pH для которого составляет 7, и, при необходимости, по меньшей мере, одного дополнительного вспомогательного вещества, причем продолжительность действия стабильной фармацевтической препаративной формы после назального или фарингеального применения составляет, по меньшей мере, 3 часа или, по меньшей мере, 4 часа, или, по меньшей мере, 5 часов или, по меньшей мере, 6 часов или, по меньшей мере, 7 часов или, по меньшей мере, 8 часов.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения в способе лечения и/или профилактики обструктивных апноэ сна или храпа, и включает в себя терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3, представляет собой 4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метокси-пиридин-2-ил)-метанон или его гидрат, сольват, полиморф или метаболит или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 20% - 100% PEG400 и 0 - 10% полисорбата 80 и 0 - 80% фосфатного буфера, показатель pH для которого составляет 7, и, при необходимости, по меньшей мере, одного дополнительного вспомогательного вещества, причем

продолжительность действия стабильной фармацевтической препаративной формы после назального или фарингеального применения составляет, по меньшей мере, 3 часа.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения в способе лечения и/или профилактики обструктивных апноэ сна или храпа, и включает в себя:

терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3, представляет собой 4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)-метанон или его гидрат, сольват, полиморф или метаболит или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 20% - 100% PEG400 и 0 - 10% полисорбата 80 и 0 - 80% фосфатного буфера, показатель pH для которого составляет 7, и, при необходимости, по меньшей мере, одного дополнительного вспомогательного вещества, причем продолжительность действия стабильной фармацевтической препаративной формы после назального или фарингеального применения составляет, по меньшей мере, 4 часа.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой стабильные фармацевтические препаративные формы для назального или фарингеального применения в способе лечения и/или профилактики обструктивных апноэ сна или храпа, и включает в себя:

терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3, представляет собой 4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)-метанон или его гидрат, сольват, полиморф или метаболит или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 20% - 100% PEG400 и 0 - 10% полисорбата 80 и 0 - 80% фосфатного буфера, показатель pH для которого составляет 7, и, при необходимости, по меньшей мере, одного дополнительного вспомогательного вещества, причем продолжительность действия стабильной фармацевтической препаративной формы после назального или фарингеального применения составляет, по меньшей мере, 5 часов.

Препаративные формы согласно изобретению можно применять отдельно или, при необходимости, в сочетании с одним или более другими фармакологически активными веществами до тех пор, пока эти комбинации не приводят к нежелательным и неприемлемым побочным действиям. Поэтому другим предметом настоящего изобретения являются лекарственные вещества, которые содержат, по меньшей мере, одна из препаративных форм согласно изобретению и одно или несколько других биологически активных веществ, в частности, для лечения и/или профилактики ранее указанных заболеваний. В качестве этих подходящих комбинаций биологически активных веществ, например, и предпочтительно должны быть названы:

- стимуляторы дыхания, как например и предпочтительно, теофиллин, доксапрам, никетамид или кофеин;
- психостимулирующие соединения, как например и предпочтительно, модафинил или армодафинил;
- амфетамины и производные амфетамина, как например и предпочтительно, амфетамин, метамфетамин или метилфенидат;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, как например и предпочтительно, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин или тразодон;
- предшественники серотонина, как например и предпочтительно L-триптофан;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, как например и предпочтительно, фенлафаксин или дулоксетин;
- норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, как например и предпочтительно, мirtазапин;
- селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, как например и предпочтительно, ребоксетин;
- трициклические антидепрессанты, как например и предпочтительно, амитриптилин, протриптилин, доксепин, тримипрамин, имипрамин, кломипрамин или дезипрамин;

- альфа2-адренергические агонисты, как например и предпочтительно, клонидин;
- агонисты ГАМК-В-рецепторов, как например и предпочтительно баклофен
- альфа-симпатомиметики, как например и предпочтительно, ксилометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин, нафазолин, тетризолин или трамазолин;
- глюкокортикоиды, как например и предпочтительно, флутиказон, будезонид, беклометазон, мометазон, тиксокортол или триамцинолон;
- агонисты каннабиноидных рецепторов;
- ингибиторы карбоангидразы, как например и предпочтительно ацетазоламид, метазоламид или диклофенамид;
- агонисты опиоидных и бензодиазепиновых рецепторов, как например и предпочтительно, флумазенил, налоксон или налтрексон;
- ингибиторы холинэстеразы, как например и предпочтительно, неостигмин, пиридостигмин, физостигмин, донепезил, галантамин или ривастигмин;
- антагонисты *N*-метил-D-аспартата и глутамата, как например и предпочтительно, амантадин, мемантин или сабелузол;
- агонисты никотиновых рецепторов;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов, как например и предпочтительно, монтелукаст или трипелукаст;
- антагонисты допаминовых рецепторов, как например и предпочтительно, дромперидон, метоклопрамид или производные бензамида, бутирофенона или фенотиазина;
- средства, снижающие аппетит, как например и предпочтительно, сибутрамин, топирамат, фентермин, ингибиторы липазы или антагонисты каннабиноидных рецепторов;
- ингибиторы протонного насоса, как например и предпочтительно, пантопразол, омепразол, эзомепразол, лансопразол или рабепразол;

- органические нитраты и доноры NO, как например, натрия нитропруссид, нитроглицерин, изосорбид моонитрат, изосорбид динитрат, молсидомин или SIN-1, а также NO для ингаляций;
- Соединениями, которые препятствуют разложению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности, ФДЭ 5-ингибиторов, как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, дасантафил, аванафил, мироденафил или лоденафил;
- NO- и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), как, в частности, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510 соединения;
- NO-независимые, а также гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), в частности, риоцигуат, верицигуат, а также описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 2/ 42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/ 59549 соединения;
- аналоги простациклина и агонисты IP-рецептора, как например и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил, эпопростенол или селексипаг;
- антагонисты рецепторов эндотелина, как например и предпочтительно, бозентан, дарусентан, амбрисентан или ситакссентан;
- соединения, которые ингибируют человеческую нейрофильную эластазу (HNE), как например и предпочтительно, сивелестат или DX-890 (релтран);
- Соединения, которые, ингибируют распад и перестройку внеклеточной матрицы, например и предпочтительно ингибиторы матрицы металлопротеазы (ММР), в частности, ингибиторы стромелизина, коллагеназы, гелатиназы и агреканы (прежде всего

ММР-1, ММР-3, ММР-8, ММР-9, ММР-10, ММР-11 и ММР-13), а также металлоэластазы (ММР-12);

- соединения, которые блокируют связь серотонина с его рецепторами, например, и предпочтительно антагонисты 5-НТ_{2В}-рецептора, как PRX-08066;
- Антагонисты факторов роста, цитокинов и хемокинов, например, и предпочтительно, антагонисты TGF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 и интегринов;
- ингибирующие Rho-киназу соединения, как например и предпочтительно, фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 или BA-1049;
- соединения, влияющие на энергетический обмен веществ сердца, как например и предпочтительно этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин;
- соединения, ингибирующие каскад сигнальной трансдукции, например, и предпочтительно, из группы ингибиторов киназы, в частности, из группы тирозинкиназы и/или ингибиторов серин/треонинкиназы, как например и предпочтительно, нинтеданиб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб или тандутиниб;
- антиобструктивные средства, которые применяют, например, при лечении хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы, например и предпочтительно, из группы ингаляционно или системно применяемых агонистов бета-адренергических рецепторов (бета-миметики) и ингаляционно применяемых антимускариновых веществ;
- противовоспалительные, иммуномодулирующие, иммуносупрессивные и/или цитоксические средства, например и предпочтительно, из группы системно или ингаляционно применяемых кортикостероидов, а также диметилфумарат,

финголимод, глатирамерацетат, β -интерфероны, натализумаб, терифлуномид, митоксантрон, иммуноглобулин, ацетилцистеин, монтелукаст, трипелукаст, азатиоприн, циклофосфамид, гидроксикарбамид, азитромицин, интерферон- γ , пирфенидон или этанерцепт;

- антитромботические средства, как например и предпочтительно, антагонисты рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA-1), ингибиторы CTGF, IL-4-антагонисты, IL-13-антагонисты, TGF- β -антагонисты или пирфенидон;
- антитромботические средства, например, и предпочтительно из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов и профибринолитических веществ;
- биологически активные вещества, понижающие давление, например, и предпочтительно из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, блокаторов АПФ, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретиков; и/или
- биологически активные вещества, влияющие на жировой обмен, например и предпочтительно из группы антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как например и предпочтительно ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного холестерилового эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов альфа-, гамма- и/или дельта-рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопотеина(ов).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с агонистами бета-адренергических рецепторов, как например и предпочтительно с альбутеролом, изопротеренолом, метапротеренолом, тербуталином, фенотеролом, формотеролом, репротеролом, сальбутамолом или сальметеролом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антимускариновыми веществами, как например и предпочтительно с ипратропий бромидом, тиотропий бромидом или окситропий бромидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с кортикостероидом, как например и предпочтительно с преднизоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, триамцинолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, беклометазоном, флунизолидом, будезонидом или флутиказоном.

Под антитромботическими средствами, понимают, например, соединения из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ;

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антитромботическим средством, как например и предпочтительно с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором тромбина, как например и предпочтительно с ксимелагатраном, мелагатраном, дабигатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом гликопротеинов (ГП) IIb–IIIa, как например и предпочтительно с тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, как например и предпочтительно с ривароксабаном, апиксабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с гепарином или с производным низкомолекулярного (НМ) гепарина.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом витамина К, как например и предпочтительно с кумарином.

Под средствами, понижающими давление, предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, блокаторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретических средств.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом кальция, как например и предпочтительно с нифедипином, амлодипином, верапамилем или дилтиаземом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором альфа-1-рецептора, как например и предпочтительно с празозином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором бета-1-рецептора, как например и предпочтительно с пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целипрололом, бисопрололом, картеололом,

эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландиололом, небивололом, эпанололом или буциндололом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом ангиотензина АП, как например и предпочтительно с лосартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном или эмбусартаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом кальция, как например и предпочтительно с эналаприлом, капторприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фосиноприлом, квиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом эндотелина, как например и предпочтительно с бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном или ситакссентаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ренина, как например и предпочтительно с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом минералкортикоидных рецепторов, как например и предпочтительно с спиронолактоном, эплереноном или финереноном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с диуретическим средством, как например и предпочтительно фуросемидом, буметанидом, торсемидом, бендрофлюметиазидом, хлортиазидом, гидрохлортиазидом, гидрофлюметиазидом, метиклотиазидом, политиазидом, трихлорметиазилом, хлорталидоном, индапамидом, метолазоном, квинетазоном, ацетазоламидом, дихлорфенамидом, метазоламидом, глицерином, изосорбидом, маннитолом, амилоридом или триамтереном.

Под веществами, влияющими на жировой обмен, предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов переноса сложного холестерина эфира, антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, агонистов PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта, блокаторов поглощения холестерина, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором переноса сложного холестерина эфира, как например и предпочтительно с торцетрапибом (CP-529 414), JJT-705 или вакциной CETP(Avant).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом тироидных рецепторов, как например и предпочтительно с D-тироксинам, 3,5,3'-трийодотиронином (T3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы из класса статинов, как например и предпочтительно с ловастатином, симвастатином, правастатином, флювастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором сквален-синтазы, как например и предпочтительно с BMS-188494 или TAK-475.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, как например и предпочтительно с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором микросомного белка переноса триглицерида, как например и предпочтительно с имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-гамма, как например и предпочтительно с пиоглитазоном или розиглитазоном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-дельта, как например и предпочтительно с GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором поглощения холестерина, как например и предпочтительно с эзетимибом, тиквесидом или памаквесидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором липазы, как например и предпочтительно с орлистатом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с полимерным адсорбером желчных кислот, как например и предпочтительно с холестирамином, колестиолом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором реабсорбции желчных кислот, как например и предпочтительно с ингибиторами ASBT (= IBAT), как например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препаративные формы согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина, как например и предпочтительно с гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Особенно предпочтительными являются комбинации препаративных форм согласно изобретению с одним или более другими биологически активными веществами, выбранными из группы, состоящей из стимуляторов дыхания, психостимулирующих соединений, стимуляторов восстановления серотонина, норадренергических, серотонинергических и трициклических антидепрессантов, sGC-стимуляторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, противовоспалительных средств, иммуномодулирующих средств, иммуносупрессивных и цитотоксических средств.

Препаративные формы согласно изобретению, при необходимости, также можно применять вместе с использованием одного или нескольких медико-технических приборов или вспомогательных средств, если это не приводит к нежелательным и неприемлемым эффектам. Для такого комбинированного применения принимают во внимание медицинские приборы и вспомогательные средства, как например и предпочтительно:

- приборы для гипербарооксигенации дыхания, как например и предпочтительно, приборы CPAP (положительного постоянного давления в дыхательных путях, англ.: *continuous positive airway pressure*), приборы BiPAP (двухфазной вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях, англ.: *bilevel positive airway pressure*) и приборы IPPV (перемежающейся вентиляции с положительным давлением, англ.: *intermittent positive pressure ventilation*);
- нейростимуляторы *Nervus hypoglossus*;
- вспомогательные вещества для интраорального введения, как например и предпочтительно, зажимы хомуты при протрузии;
- назальные одноразовые трубки;
- назальные стенты.

Согласно варианту осуществления дозировка во время интраназального введения составляет примерно 0.1 - 500 мкг в день. Согласно другому варианту осуществления дозировка во время интраназального введения составляет примерно 1 - 250 мкг в день. Согласно другому варианту осуществления дозировка во время интраназального введения составляет примерно 1 - 120 мкг в день. Согласно

другому варианту осуществления дозировка во время интраназального введения составляет примерно 0.1 - 500 мкг в день, или примерно 1 - 250 мкг в день, или примерно 1 - 120 мкг в день, ежедневно перед сном. Согласно варианту осуществления, дозировка составляет примерно 0.1 - 500 мкг в день, или примерно 1 - 250 мкг в день, или примерно 1 - 120 мкг в день, ежедневно, половину дозы в каждое носовое отверстие. Согласно варианту осуществления, дозировка составляет примерно 0.1 - 500 мкг в день, или примерно 1 - 250 мкг в день, или примерно 1 - 120 мкг в день, ежедневно перед сном, половину дозы в каждое носовое отверстие.

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к биологически активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляют применение. Так, в некоторых случаях может быть достаточно применять меньше указанного минимального количества, в то время как в других случаях необходимо превысить указанную верхнюю границу. В случае применения большего количества может быть рекомендовано, разделить его на большее количество разовых доз в день.

Анализ фармакологической эффективности

Список сокращений

ИАГ	Индекс апноэ-гипопноэ
NaКМЦ	Na-карбоксиметилцеллюлоза
ККМ	критическая концентрация мицеллообразования (ККМ)
Система СДППД	Система спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭМГ	Электромиограмма
мПа·с	МиллиПаскаль-секунда
ОАС	Обструктивное апноэ сна
ПЭГ	Полиэтиленгликоль
TASK	TWIK-related acid-sensitive K ⁺ channel

Фармакологическая активность ингибиторов каналов TASK-1 и/или TASK-3, которые содержатся в препаративных формах согласно изобретению, была

подтверждена по результатам испытаний *in vitro* в соответствии со стандартом РСТ/ЕР2016/079973.

Фармакологическую активность препаративных форм согласно изобретению можно доказать с помощью исследований *in vitro* и *in vivo*, которые известны специалисту. Следующие примеры применения описывают биологическое действие соединений согласно изобретению, не ограничивая при этом изобретение этими примерами.

Экспериментальная модель обструктивных апноэ сна на свиньях

Действие ингибиторов каналов TASK-1 и/или TASK-3 в составе препаративных форм согласно данному изобретению на порог активации подбородочно-язычной мышцы изучали посредством отрицательного давления и коллапса верхних дыхательных путей на модели свиней с ОАС.

При использовании низкого давления на наркотизированных, самостоятельно дышащих свиньях можно вызвать коллапс и таким образом закупорку верхних дыхательных путей [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013)].

Для модели использовали немецких свиней местной породы. Ввиду того, что в случае с человеком, в лежачем или спящем положении назальная ось находится почти вертикальном положении, в ходе испытаний свиньи фиксировались в лежачем положении (70 градусов), при котором нос смотрел вверх. Таким образом, препаративная форма после назального ведения поступала всюду через верхние дыхательные пути. Свиньям делали наркоз и трахеотомию. В рostrальную и каудальную часть трахеи соответственно ввели канюлю. Роstrальная канюля была соединена с помощью Т-образной части с одной стороны с прибором, который генерирует низкое давление, и другой стороны - с каудальной канюлей. Каудальная канюля была соединена с помощью Т-образной части с роstrальной канюлей, а также с мягкой трубкой, которая в обход верхних дыхательных путей позволяла самостоятельно дышать. С помощью соответствующего закрытия и открытия мягкой трубки свиньи могли переходить от нормального носового дыхания к дыханию через каудальную канюлю, с помощью изолирования верхних дыхательных путей и соединения с прибором для

получения отрицательного давления. Мышечную активность *Musculus genioglossus* регистрировали с помощью электромиограммы (ЭМГ).

В определенные моменты времени проверяли состояние коллапса верхних дыхательных путей, в это время свинья дышала через каудальную канюлю и в верхних дыхательных путях создавали пониженное давление от -50, -100 до -150 см водяного столба (см H₂O). Таким образом, верхние дыхательные пути слабели, о чем свидетельствовали остановка потоков воздуха и понижение давления в системе шлангов. Это испытание проводилось перед введением испытуемого вещества и через определенные промежутки времени после введения испытуемого вещества. Испытуемое вещество соответствующего действия было в состоянии предотвратить этот коллапс верхних дыхательных путей во время фазы вдоха.

После смены носового дыхания на дыхание через каудальную канюлю активность ЭМГ *Musculus genioglossus* у наркотизированных свиней больше не наблюдалась. Затем в качестве другого испытания определили пониженное давление, во время которого снова использовали активность ЭМГ. Это пороговое значение при действии испытуемого вещества сдвинулось в положительную сторону. Испытание также проводилось перед введением испытуемого вещества и через определенные промежутки времени после введения испытуемого вещества. Испытуемое вещество вводили через нос.

Результаты, представленные в следующих таблицах, были указаны вместе с соединениями, приведенными в Таблице 1 в качестве примера 1, примера 2 и примера 4. Если не указано иное, показатели измеряли при отрицательном давлении (от -100 мбар (соответствует -100 см водяного столба (см H₂O))) в верхних дыхательных путях.

Вещества, указанные в Таблице 1 как пример 1, Пример 3 и Пример 4 растворялись в различных препаративных формах, указанных в Таблице 2, и вводились в количествах 0 мкг, 3 мкг, 10 мкг, 30 мкг и 100 мкг на свинью. Препаративную форму активного вещества или чистую основу препарата вводили при помощи пипетки в объеме 400 мкл в каждую ноздрю.

Таблица 2: Состав препаративных форм для назального введения, при котором применяли соединения, указанные в Таблице 1 в качестве Примера 3:

Препаративная форма	Фосфатный буфер рН 7 [мас./об. %]	Полисорбат 80 [мас./об. %]	Глицерол 85% (чистый глицерол) [мас./об. %]	PEG400 [мас./об. %]	Пропилен гликоль [мас./об. %]	NaКМЦ [мас./об. %]
1	90	10				
2				100		
3	70	10		20		
4	85	10		5		
5	87,5	10		2,5		
6	67,5	10	2,5 (2,125)	20		
7	70	10			20	
8	68,75	10		20		1,25
9	88,75	10				1,25

Препаративные формы, указанные в Таблице 2, могут дополнительно содержать бутилированный оксианизол с концентрацией 0,02 мас./об. %.

Фосфатный буфер рН 7, 0,063 М был приготовлен в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи 8.7: 5,18 г обезвоженного динатрия гидрофосфата и 3,65 г моногидрата дигидрофосфата натрия растворяли в 950 мл воды, показатель рН регулировали при помощи фосфорной кислоты, после чего наполняли водой до 1000 мл. В качестве альтернативного варианта для приготовления фосфатного буфера вместо обезвоженного динатрия гидрофосфата и моногидрата дигидрофосфата натрия использовали дегидрат динатрия гидрофосфата и дегидрат дигидрофосфата натрия. Для этого 6,49 г дигидрата динатрия гидрофосфата и 4,13 г дигидрата дигидрофосфата натрия растворяли в 950 мл воды, показатель рН регулировали при помощи фосфорной кислоты, после чего наполняли водой до 1000 мл.

Под продолжительностью воздействия в случае с рассматриваемой моделью свиней понимается время [мин.], в течение которого ни у одного животного не наблюдался коллапс верхних дыхательных путей при среднем заданном количестве животных. Продолжительность воздействия, указанная как «>» X мин, означает, что испытание завершилось в X мин, и до настоящего времени ни у одного животного не наблюдается коллапс верхних дыхательных путей.

Таблица 3: Продолжительность действия Примера 3/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе рН7/полисорбат 80 с PEG400 (препаративная форма 3) или с глицеролом 85% и PEG400 (препаративная форма 6) по сравнению с продолжительностью действия Примера 3/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе рН7/полисорбат 80 (препаративная форма 1)

Препаративная форма таблице 2	PEG400 [мас./об.%]	Глицерол 85% (чистый глицерол) [мас./об.%]	Пример 3 из Таблицы 1 [мкг]	Продолжительность действия [мин.], среднее значение
1	0	0	3	150
1	0	0	30	180*
3	20	0	0	0
3	20	0	3	180
3	20	0	30	300
6	20	2,5 (2,125)	3	240

*В случае с испытаниями, при которых носовые проходы свиней были покрыты слизью, на что указывали значительные прогибы кривых трахеального давления и воздушного потока, среднее значение продолжительности воздействия для препаративной формы 30 мкг, Пример 3, составило 1120 минут.

Таблица 4: Продолжительность действия Примера 3/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе рН7/полисорбат 80/ПЭГ, сравнение различных концентраций ПЭГ

Препаративная форма согласно Таблице 2	PEG400 [мас./об. %]	Пример 3 из Таблицы 1 [мкг]	Продолжительность действия [мин] Среднее значение
2	100	3	> 240
3	20	3	180
4	5	3	180
5	2,5	3	150
1	0	3	150

Таблица 5: Продолжительность действия Примера 3/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе pH7/полисорбат 80/(90/10)+Na-КМЦ по сравнению с продолжительностью действия Примера 3/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе pH7/полисорбат 80/ПЭГ400 (70/10/20)

Препаративная форма согласно Таблице 2	Na-КМЦ /PEG400 [мас./об. %]	Пример 3 из Таблицы 1 [мкг]	Продолжительность действия [мин] Среднее значение
9	1.25 Na-КМЦ	3	120
3	20 PEG	3	180

Таблица 6: Продолжительность действия Примера 3/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе pH7/полисорбат 80 с ПЭГ (70/10/20) или пропиленгликолем (70/10/20)

Препаративная форма согласно Таблице 2	PEG400 / Пропиленгликоль [мас./об. %]	Пример 3 [мкг]	Продолжительность действия [мин] Среднее значение
3	20 PEG	30	300
7	20 Пропиленгликоль	30	180

Таблица 7: Продолжительность действия Примера 1/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе pH7/полисорбат 80/PEG400 (препаративная форма 3) по сравнению с продолжительностью действия Примера 1/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе pH7/Полисорбат 80 (препаративная форма 1) при давлении от -100 мбар и -50 мбар

Препаративная форма согласно Таблице 2	Отрицательное давление [мбар]	PEG400 [мас./об. %]	Пример 1 из Таб. 1 [мкг]	Продолжительность действия [мин], Среднее значение
1	-50	0	10	150
1	-100	0	10	120
3	-50	20	10	> 210
3	-100	20	10	180

Таблица 8: Продолжительность действия Пример 4/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе рН7/Полисорбат 80/PEG400 (Препаративная форма 3) по сравнению с продолжительностью действия Примера 4/Таблица 1 в фосфатном буферном растворе рН7/Полисорбат 80 (Препаративная форма 1) при отрицательном давлении от -100 мбар и -50 мбар

Препаративная форма согласно Таблице 2	Отрицательное давление [мбар]	PEG400 [мас./об. %]	Пример 4 из Таб. 1 [мкг]	Продолжительность действия [мин], Среднее значение
1	-50	0	100	180
1	-100	0	100	180
3	-50	20	100	> 210
3	-100	20	100	180

Формула изобретения

1. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения, содержащая:

терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3 или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболитов или его фармацевтически приемлемой соли в >2,5% - 100 мас./об.% полиэтиленгликоля и, при необходимости, по меньшей мере, одного вспомогательного вещества, причем препаративная форма имеет значение pH 4 - 8.

2. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по п. 1, причем, при необходимости, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из, по меньшей мере, одного регулятора pH, по меньшей мере, одного агента растворения, по меньшей мере, одного антиоксиданта, по меньшей мере, одного стабилизатора, по меньшей мере, одного уплотняющего вещества, по меньшей мере, одного консервирующего средства, по меньшей мере, одного регулятора тоничности, по меньшей мере, одного душистого вещества, по меньшей мере, одного ароматического вещества и, по меньшей мере, одного красителя.

3. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по п. 1 или 2, причем, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты и ее солей, уксусной кислоты и ее солей, фосфорной кислоты и ее солей, соляной кислоты, карбоновых кислот, бикарбоновых кислот, аминокислот, оксокарбоновых кислот, поликарбоновых кислот, гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната натрия и гидрокарбоната натрия.

4. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 3, причем, при необходимости, по меньшей мере, один агент растворения выбран из группы,

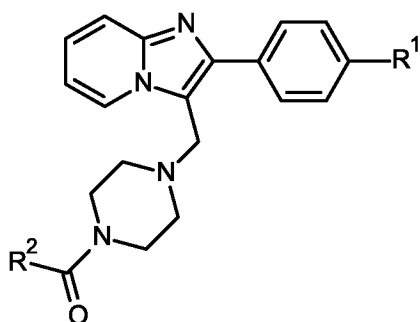
состоящей из этанола, полисорбата 20, полиоксиэтилен(8)-стеарата и полисорбата 80.

5. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 4, причем, при необходимости, по меньшей мере, один антиоксидант выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, бутилгидроксанизола, бутилгидрокситолуола, ЭДТА и насыщения азотом.

6. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 5, причем, при необходимости, по меньшей мере, одно консервирующее средство выбрано из группы, состоящей из C₈-C₁₈-хлорида алкония, метилпарабена, пропилпарабена, сорбиновой кислоты, хлорбутанола и хлорида бензалкония.

7. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 6, причем препаративная форма содержит 5 - 100 мас./об.% полиэтиленгликоля 400, 0 - 10 мас./об.% агента растворения, 0 - 95 мас./об.% регулятора pH и, при необходимости, по меньшей мере одно дополнительное вспомогательное вещество.

8. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 7, причем, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из соединения формулы (I)



(I),

в которой

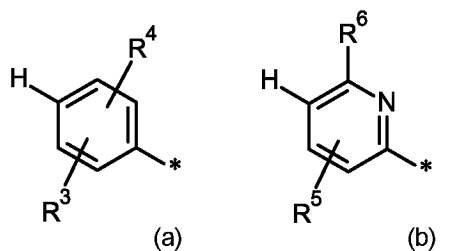
R¹ означает галоген, циано, (C₁-C₄)-алкил, циклопропил или циклобутил,

и

R^2 означает (C₄-C₆)-циклоалкил, где -CH₂-группа кольца может быть замещена -O-,

или

означает фенильную группу формулы (a) или пиридинильную группу формулы (b)



где * обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^3 означает фтор, хлор, бром, циано, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-алкокси,

причем (C₁-C₃)-алкил и (C₁-C₃)-алкокси могут быть до трех раз замещены фтором,

R^4 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^5 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

и

R^6 означает водород, (C₁-C₃)-алкокси, циклобутилокси, оксетан-3-илокси, тетрагидрофуран-3-илокси или тетрагидро-2H-пиран-4-илокси,

причем (C₁-C₃)-алкокси может быть до трех раз замещен фтором,

а также ее гидрат, сольват, полиморф или метаболит или ее фармацевтически приемлемая соль.

9. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 8, причем, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 выбран из

(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)-метанона,

(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)-метанона,

(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)-метанона и

(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)-метанона,

а также ее гидрат, сольват, полиморф или метаболит или ее фармацевтически приемлемая соль.

10. Стабильная фармацевтическая препаративная форма по одному из пп. 1 - 9, причем, по меньшей мере, один ингибитор каналов TASK-1 и/или TASK-3 представляет собой (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метокси-пиридин-2-ил)метанон или его гидрат, сольват, полиморф или метаболит или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 9 для лечения и/или профилактики заболеваний.

12. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 9 для использования в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивных апноэ сна, центральных апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

13. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 9 для использования в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивных апноэ сна, центральных апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний,

причем назальное или фарингеальное применение осуществляют с помощью назального спрея, капель в нос, назальных растворов, порошковых ингаляторов, распылителей, дозированных аэрозолей или полутвердых гелей.

14. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 9 для использования в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, обструктивных апноэ сна, центральных апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмий, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний, причем продолжительность действия составляет, по меньшей мере, 4 часа.

15. Стабильная фармацевтическая препаративная форма для назального или фарингеального применения по одному из пп. 1 - 9 для использования в способе лечения и/или профилактики обструктивных апноэ сна и храпа, содержащая:

терапевтически эффективное количество ингибитора каналов TASK-1 и/или TASK-3
 $4-\{[2-(4\text{-хлорфенил})\text{имидазо}[1,2\text{-}a]\text{пиридин-3-ил}]\text{метил}\}\text{пиперазин-1-ил}(6\text{-метоксипиридин-2-ил})\text{-метанона}$ или его гидрата, сольвата, полиморфа или метаболита или его фармацевтически приемлемой соли в

20% - 100 мас./об.% PEG400 и

0 - 10 мас./об.% полисорбата 80 и 0 - 80 мас./об.% фосфатного буфера, который имеет значение pH 7, и, при необходимости, по меньшей мере, одного дополнительного вспомогательного вещества,

причем продолжительность действия стабильной фармацевтической препаративной формы после назального или фарингеального применения составляет, по меньшей мере, 5 часов.