

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038516

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.09

(21) Номер заявки
201800565

(22) Дата подачи заявки
2017.04.14

(51) Int. Cl. A61K 31/538 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УХА, СОДЕРЖАЩАЯ
(+)-АЗАСЕТРОН

(31) 62/322,690; 16180192.3

(32) 2016.04.14; 2016.07.19

(33) US; EP

(43) 2019.03.29

(86) PCT/EP2017/059058

(87) WO 2017/178645 2017.10.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕНСОРЬОН (FR)

(72) Изобретатель:
Дирфжел-Жонсен Жонас (FR)

(74) Представитель:
Баландина Л.А. (RU)

(56) WO-A1-2010133663
EP-A1-2253316
WO-A2-02067987
WO-A1-2016184900
WO-A2-03071986

(57) Изобретение относится к (+)-азасетрону или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний уха.

038516 B1

038516 B1

038516

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к заболеваниям уха, более точно, к способам лечения заболеваний уха. Изобретение относится к (+)-азасетрону или его фармацевтически приемлемым солям и/или сольватам для применения при лечении заболеваний уха.

Предшествующий уровень техники

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения в 2013 году около 360 миллионов человек (более 5% мирового населения) страдало заболеваниями уха, вызванными разнообразными причинами, включающими шум, наследственные состояния, осложнения при рождении, некоторые инфекционные заболевания, хронические инфекции уха, применение конкретных лекарств и старение. Их число будет расти по мере старения населения в западных странах и в результате растущего воздействия небезопасного уровня шума на подростков или молодых людей.

Ухо состоит из трех основных структурных компонентов: наружного уха, среднего уха и внутреннего уха, которые действуют совместно и преобразуют звуковые волны в нервные импульсы, которые перемещаются в мозг, где они воспринимаются как звук. Внутреннее ухо также помогает поддерживать равновесие.

Среднее ухо состоит из барабанной перепонки и небольшой заполненной воздухом камеры, содержащей последовательность из трех мелких костей, известных как косточки, которые соединяют барабанную перепонку с внутренним ухом. Внутреннее ухо (лабиринт) представляет собой сложную структуру, состоящую из улитки, которая является органом слуха и вестибулярной системой, которая является органом равновесия. Вестибулярная система состоит из сферического мешочка ушного лабиринта, перепончатого мешочка ушного лабиринта и полукружных каналов, при этом все они помогают определять положение головы в пространстве и движение с ускорением и тем самым поддерживать равновесие.

В улитке расположен кортиев орган, который отчасти состоит из около 20000 специализированных сенсорных клеток, называемых "волосковыми клетками внутреннего уха" или "волосковыми клетками". Эти клетки имеют небольшие волосные выступы (реснички), которые достигают улитковой жидкости. Звуковые вибрации, передаваемые от косточек среднего уха овальному окну внутреннего уха, вызывают вибрацию жидкости и ресничек. Волосковые клетки в различных частях улитки вибрируют в ответ на различные звуковые частоты и преобразуют вибрации в нервные импульсы, которые поступают в мозг с целью их обработки и интерпретации. Волосковые клетки внутреннего уха окружены поддерживающими клетками внутреннего уха. Поддерживающие клетки подстилают, по меньшей мере, частично окружают и физически поддерживают сенсорные волосковые клетки внутри внутреннего уха. Типичные примеры поддерживающих клеток включают внутренние столбовые клетки, наружные столбовые клетки, внутренние фаланговые клетки, наружные фаланговые клетки (Дейтерса), клетки Хелда, клетки Хенсена, клетки Клаудиса, клетки Бетхера, интердентальные клетки и слуховые зубчики (Хушке).

Спиральный ганглий является группой нервных клеток, которые передают представление звука из улитки в мозг. Клеточные тела нейронов спирального ганглия находятся в спиральной структуре улитки и являются частью центральной нервной системы. Их дендриты вступают в синаптический контакт с основанием волосковых клеток, а их аксоны сгруппированы в пучок, образующий слуховую часть восьмого черепного нерва (вестибулокохлеарного нерва).

Аналогичным образом, сенсорные волосковые клетки в преддверии лабиринта реагируют на движение жидких сред внутреннего уха, вызываемое движениями головы. Реакция сенсорных волосковых клеток преобразуется в нервные импульсы в нейронах вестибулярного ганглия посредством синаптического контакта на дендритах от нейронов до основания вестибулярных волосковых клеток. Вестибулярные нейроны передают представление положения и движения головы в пространстве в мозг через свои пучки аксонов, образующие вестибулярную часть вестибулокохлеарного нерва.

Одну из этих структур уха могут специфически поражать разнообразные состояния, ухудшающие слух или состояние равновесия: ушные инфекции, которые являются наиболее распространенным заболеванием среди детей грудного и раннего возраста; звон в ушах или субъективное ощущение шума, которое может являться результатом воздействия громких звуков, лекарств или разнообразных других причин; болезнь Меньера, которая может являться результатом проблем с жидкостью во внутреннем ухе, а ее симптомы включают шум в ушах и головокружение; баротравма уха, которая является травмой уха вследствие изменений давления воздуха или воды. Кроме того, тугоухость и головокружение могут вызываться ототоксичностью лекарственных средств, инфекциями, травмами, ишемией или врожденными причинами. Такие состояния могут поражать различные части уха.

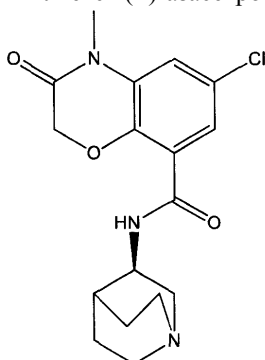
Различные фармацевтические соединения уже прошли испытания на лечение заболеваний уха: например, антибиотики, противовоспалительные средства или антагонисты NMDA-рецепторов. Тем не менее, все эти прошедшие испытания лекарства оказывают сильное неблагоприятное воздействие, неэффективны, эффективны только при ранних симптомах, но неэффективны на постоянной основе или эффективны только у небольшой когорты пациентов. Соответственно, существует потребность в новом средстве лечения заболеваний уха, которое могло бы применяться для широкого круга пациентов.

В частности, в заявке WO 2010/133663 представлены доказательства эффективности соединений из семейства сетронов, включая азасетрон, для лечения связанных с поражением вестибулярных нарушений.

В настоящей заявке продемонстрировано, что (+)-азасетрон в форме энантиомера или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват обеспечивает неожиданно хорошее местное воздействие лекарства и результаты лечения заболеваний уха по сравнению с азасетроном в форме рацемата или (-)-азасетроном в форме энантиомера.

Краткое изложение сущности изобретения

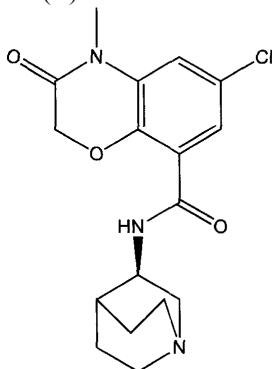
Одним из предметов изобретения является (+)-азасетрон формулы (R)-I



(R)-I

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват для применения при лечении заболевания уха.

Еще одним предметом изобретения является композиция для применения при лечении заболевания уха, содержащая (+)-азасетрон формулы (R)-I



(R)-I

или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В одном из вариантов осуществления фармацевтически приемлемая соль выбрана из безилата (+)-азасетрона, малата (+)-азасетрона и гидрохлорида (+)-азасетрона и предпочтительно представляет собой безилат (+)-азасетрона.

В одном из вариантов осуществления композиция должна вводиться в дозе от около 0,01 мг до около 100 мг (+)-азасетрона. В другом варианте осуществления композиция должна вводиться в дозе от около 0,1 мг до около 100 мг (+)-азасетрона.

В одном из вариантов осуществления композиция должна вводиться системно или местно, предпочтительно системно, более предпочтительно перорально.

В одном из вариантов осуществления заболевание уха выбрано из группы, включающей заболевание внутреннего уха, заболевание среднего уха, заболевание наружного уха, инфекцию уха, воспаление уха или аутоиммунное заболевание уха. В одном из вариантов осуществления заболевание уха выбрано из тугоухости, шума в ушах и вестибулярного нарушения.

В одном из вариантов осуществления тугоухостью является нейросенсорная тугоухость.

В одном из вариантов осуществления нейросенсорной тугоухостью является тугоухость, вызванная ототоксичными соединениями, предпочтительно тугоухость, вызванная платиной, более предпочтительно тугоухость, вызванная цисплатином.

В одном из вариантов осуществления композиция должна вводиться субъекту, у которого диагностирован рак. В одном из вариантов осуществления субъект, у которого диагностирован рак, ожидает прохождения или проходит курс химиотерапии платиной, предпочтительно цисплатином, карбоплатином, оксалиплатином или их сочетанием. В одном из вариантов осуществления композиция должна вводиться до, во время и/или после химиотерапии платиной, предпочтительно химиотерапии цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином или их сочетанием.

В одном из вариантов осуществления нейросенсорной тугоухостью является внезапная нейросенсорная тугоухость или тугоухость, вызванная воздействием шума.

В одном из вариантов осуществления вестибулярным нарушением является связанное с поражени-

ем вестибулярное нарушение.

В одном из вариантов осуществления композицией является композиция с немедленным высвобождением или композиция с замедленным высвобождением. В одном из вариантов осуществления композицией является диспергируемая в полости рта композиция.

Определения.

В настоящем изобретении следующие термины имеют следующие значения.

Термин "около", предшествующий какой-либо численной величине, означает на 10% больше или меньше указанной величины.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к эксципиенту, который не вызывает каких-либо неблагоприятных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному, предпочтительно человеку. Он включает всевозможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие всасывание задерживающие средства и т.п. В случае введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, апиrogenности, общей безопасности, качества и чистоты, как того требуют регулирующие органы, такие как, например, FDA или EMA.

Термин "субъект" относится к млекопитающему, предпочтительно человеку. В одном из вариантов осуществления субъектом является домашнее животное, включая без ограничения, собаку, кошку, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь, хорька, кролика, птицу или амфибию. В одном из вариантов осуществления субъектом может являться "пациент", т.е. женщина или мужчина, взрослый или ребенок, который ожидает получения или получает медицинскую помощь или являлся/является/будет являться объектом медицинской процедуры или наблюдается на предмет развития заболевания, болезни или болезненного состояния уха.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает уровень или количество средства, которое, не вызывая значительных отрицательных или неблагоприятных побочных эффектов для мишени, имеет целью (1) задерживать или предотвращать начало заболевания, болезни или болезненного состояния уха; (2) замедлять или останавливать прогрессирование, обострение или ухудшение одного или нескольких симптомов заболевания, болезни или болезненного состояния уха; (3) обеспечивать улучшение симптомов заболевания, болезни или болезненного состояния уха; (4) снижать тяжесть или частоту заболевания, болезни или болезненного состояния уха; или (5) излечивать заболевание, болезнь или болезненное состояние уха. Терапевтически эффективное количество может вводиться до начала заболевания, болезни или болезненного состояния уха в целях профилактического или предупредительного воздействия. В качестве альтернативы или дополнительно, терапевтически эффективное количество может вводиться после возникновения заболевания, болезни или болезненного состояния уха в целях терапевтического воздействия. В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективным количеством композиции является количество, которое эффективно для ослабления по меньшей мере одного симптома заболевания, болезни или болезненного состояния уха.

Термин "лечение" или "облегчение" относится как к лечению, так и к профилактическим или предупредительным мерам, целью которых является предотвращение или замедление (ослабление) целевого патологического состояния или нарушения. Нуждающиеся в лечении включают тех, кто уже страдает заболеванием, а также тех, у кого имеется склонность к заболеванию, или тех, у кого должно быть предотвращено заболевание. Целевое патологическое состояние успешно "вылечено" у субъекта или млекопитающего, если после приема терапевтического количества соединения или композиции согласно настоящему изобретению у пациента обнаружены заметные воздействия на одно или несколько из следующего: (i) улучшение функционирования уха; (ii) уменьшение тугоухости; (iii) облегчение до некоторой степени одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным заболеванием или состоянием, таким как вертиго, головокружение и шум в ушах; (iv) снижение заболеваемости и смертности и (v) улучшение качества жизни. Вышеуказанные параметры оценки успешного лечения и облегчения заболевания легко поддаются измерению обычными процедурами, знакомыми врачу.

Термин "пролекарство" относится к фармакологически приемлемым производным соединений формулы I согласно изобретению, таким как, например, сложные эфиры, продукт биотрансформации *in vivo* которых генерирует биологически активное лекарственное средство. Пролекарства обычно характеризуются повышенной биологической доступностью и легко превращаются в процессе обмена веществ в биологически активные соединения *in vivo*.

Термин "предшественник лекарства" относится к любому соединению, которое будет модифицировано с целью формирования лекарственного средства, при этом модификация может происходить как внутри, так и снаружи организма и до или после того, как предвестник достигает области организма, в которой показано введение лекарственного средства.

Термин "сольват" используется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение формулы I согласно изобретению и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используется, когда растворителем является вода.

Термин "биодоступность" относится к степени, до которой лекарственное средство или другое вещество становится доступным для ткани-мишени (т.е. достигает ткани-мишени), например, внутреннего

уха после введения.

Термин "вестибулярные нарушения" относится к обширному семейству состояний, которые затрагивают вестибулярный орган. Поскольку эти нарушения могут иметь различные предполагаемые происхождения, могут различаться (1) связанные с поражением вестибулярные нарушения и (2) не связанные с поражением вестибулярные нарушения.

Термин "связанные с поражением вестибулярные нарушения" относится к вестибулярным нарушениям, при которых в течение заболевания имеют место или появляются поражения клеток внутреннего уха и/или вестибулярного нерва. В этом случае нарушаются функциональные возможности преддверия лабиринта. Однако морфологические и функциональные изменения вестибулярных рецепторов не могут оцениваться непосредственно (за исключением обширных поражений, которые могут обнаруживаться путем МРТ). Напротив, в настоящее время используются методы косвенной оценки потери функциональных возможностей преддверия лабиринта. Обычно эти процедуры выполняются в ЛОР-отделениях поликлиник/больниц. Среди них можно упомянуть видеонистагмографию (ВНГ) и оценку вестибулоокулярного рефлекса (ВОР) с использованием теста с калорическим орошением или теста на поворотном кресле, регистрацию движений глаз при импульсных движениях головы (vHIT, от английского - video head impulse testing) и тестирование вызванных вестибулярных миогенных потенциалов (VEMP, от английского - vestibular evoked myogenic potentials). Связанные с поражением вестибулярные нарушения включают

вестибулярные нарушения, при которых воспаление внутреннего уха и/или вестибулярного нерва вызывает обратимые и/или необратимые поражения. Примеры состояний этой группы включают без ограничения вестибулярный неврит, острую одностороннюю вестибулопатию и вестибулярный нейронит;

вестибулярные нарушения, затрагивающие жидкость внутреннего уха (аномальное количество, состав и/или давление эндолимфы), эти нарушения обычно перерастают в поражения в течение заболевания. Примерами состояний этой группы являются болезнь Меньера и вторичная эндолимфатическая водянка. Они сопровождаются шумом в ушах и тугоухостью;

вестибулярные нарушения, вызванные повреждениями или поражениями вестибулярных рецепторов. Примерами указанных состояний являются головокружение, вызванное местной ишемией, эксайтотоксичность, травма с поражением височных костей или ототоксическое поражение вестибулярных волосковых клеток такими препаратами, как гентамицин и цисплатин;

повторяющиеся вестибулярные нарушения неизвестного происхождения, приводящие к постоянной вестибулярной недостаточности, но без шума в ушах или тугоухости. Примером состояния этой группы является вестибулярная мигрень (или вестибулярное головокружение).

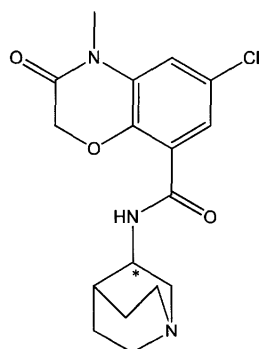
Термин "не связанные с поражением вестибулярные нарушения" относится к вестибулярным нарушениям, сопровождающимся преходящими и часто повторяющимися приступами головокружения без поражения клеток внутреннего уха и/или вестибулярного нерва. В этом случае функциональные возможности преддверия лабиринта, оцениваемые между приступами головокружения с использованием функциональных тестов (ВОР, ВНГ), не отличаются от функциональных возможностей здорового преддверия лабиринта. Не связанные с поражением вестибулярные нарушения включают

вестибулярные нарушения, в результате образования отолитов в какой-либо части внутреннего уха. Они состоят из небольших кристаллов карбоната кальция, и при их смещении в мозг поступают ложные сигналы. Примеры указанных условий включают без ограничения постуральное головокружение, в частности доброкачественное пароксизмальное постуральное головокружение (ДППГ, от английского - benign paroxysmal positional vertigo);

повторяющиеся вестибулярные нарушения неизвестного происхождения без шума в ушах, тугоухости или постоянной вестибулярной недостаточности.

Подробное описание изобретения

Одним из предметов изобретения является соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, в которой * означает (R)-энантиомер (соответствующий (+) энантиомеру), (S)-энантиомер (соответствующий (-) энантиомеру), рацемат или нерацемическую смесь (R)- и (S)-энантиомеров (соответствующую

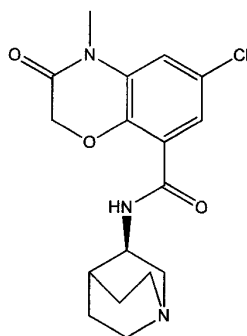
щую смесь (+) и (-) энантиомеров).

Соединение формулы I известно как азасетрон и соответствует 6-хлор-3,4-дигидро-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]-окт-3-ил)-2,4-диметил-3-оксо-2Н-1,4-бензоксазин-8-карбоксамиду, который также может именоваться N-(1-азабицикло[2.2.2]октан-8-ил)-6-хлор-4-метил-3-оксо-1,4-бензоксазин-8-карбоксамидом согласно патенту US 4898772, который в порядке ссылки включен в настоящую заявку.

Азасетрон имеет один хиральный центр, который может порождать два стереоизомера.

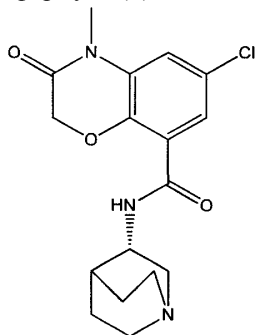
В одном из вариантов осуществления изобретение относится к рацемическому азасетрону или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к (R)-энантиомеру азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату. (R)-энантиомер азасетрона известен как (R)-азасетрон или (+)-азасетрон и соответствует формуле (R)-I



(R)-I

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к (S)-энантиомеру азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату. (S)-энантиомер азасетрона известен как (S)-азасетрон или (-)-азасетрон и соответствует формуле (S)-I



(S)-I

В одном из наиболее предпочтительных вариантов осуществления изобретение относится к (+)-азасетрону или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату. Заявитель в действительности неожиданно продемонстрировал, что вводимый (+)-азасетрон обеспечивает лучшее местное воздействие на внутреннее ухо, чем рацемический азасетрон или (-)-азасетрон. Соответственно, биодоступность (+)-азасетрона в ухе является более высокой, чем у рацемического азасетрона. В одном из вариантов осуществления биодоступность (+)-азасетрона в ухе по меньшей мере в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0 или более раз выше, чем у рацемического азасетрона и/или (-)-азасетрона.

Соединения согласно изобретению включают соединения формулы I, предпочтительно приведенной выше формулы (R)-I, включая все их полиморфы и кристаллические формы, предшественники лекарственных и пролекарства и меченые изотопами соединения формулы I, предпочтительно формулы (R)-I.

Соединения согласно изобретению могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I включают их кислотно-аддитивные соли. Применимые кислотно-аддитивные соли образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры кислотно-аддитивных солей включают безилат, гидрохлорид/хлорид, малат, бензоат, этан-1,2-дисульфат, фумарат, тартрат, ацетат, адипат, аскорбат, аспартат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эсилат, этансульфонат, формиат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, гексафторфосфат, гибензат, гидробромид/биомид, гидроиодид/йодид, изетионат, лактат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, р-толуолсульфонат, тозилат, трифторацетат и синофоат.

В одном из вариантов осуществления предпочтительные кислотно-аддитивные соли включают безилат, гидрохлорид, малат, бензоат, этан-1,2-дисульфат, фумарат и тартрат; более предпочтительно безилат, гидрохлорид, малат и бензоат; еще более предпочтительно безилат, гидрохлорид или малат.

В одном из конкретных вариантов осуществления изобретение относится к безилату (+)-азасетрона, гидрохлориду (+)-азасетрона, малату (+)-азасетрона, бензоату (+)-азасетрона, этан-1,2-дисульфату (+)-

азасетрона, фумарату (+)-азасетрона и тартрату (+)-азасетрона. В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретение относится к безилату (+)-азасетрона, гидрохлориду (+)-азасетрона, малату (+)-азасетрона, бензоату (+)-азасетрона; более предпочтительно изобретение относится к безилату (+)-азасетрона, гидрохлориду (+)-азасетрона или малату (+)-азасетрона.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I могут быть получены путем введения соединения формулы I в реакцию с желаемой кислотой или путем превращения одной соли соединения формулы I в другую соль путем введения в реакцию с соответствующей кислотой или в применимой ионообменной колонке. Все эти реакции обычно осуществляются в растворе.

Соль может осаждаться из раствора и собираться фильтрованием или может извлекаться путем испарения растворителя. Степень ионизации в соли может варьировать от полной ионизации до отсутствия ионизации с образованием продукта совместной кристаллизации.

Примеры способов, которые могут использоваться для синтеза (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, хорошо известны в данной области техники. Доступно значительное число источников и справочных материалов по синтезу азасетрона. Можно сослаться, например, на патентные заявки CN 101786963 и CN 104557906.

В одном из вариантов осуществления синтез (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата включает синтез с нуля и/или хиральное разрешение.

В одном из вариантов осуществления в случае реализации синтеза с нуля (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по меньшей мере одно рацемическое исходное соединение и/или промежуточное соединение замещено хиральным соединением.

Другим предметом изобретения является композиция, содержащая, состоящая или преимущественно состоящая по меньшей мере из одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

Другим предметом изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая, состоящая или преимущественно состоящая по меньшей мере из одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента.

Другим предметом изобретения является лекарственное средство, содержащее, состоящее или преимущественно состоящее по меньшей мере из одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

В одном из вариантов осуществления композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению содержит, состоит или преимущественно состоит из (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона.

Используемый термин "преимущественно состоит" применительно к композиции, фармацевтической композиции или лекарственному средству означает, что по меньшей мере одно соединение согласно изобретению является единственным терапевтическим средством или средством, обладающим биологической активностью в указанной композиции, фармацевтической композиции или лекарственном средстве.

В одном из вариантов осуществления композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению не содержит (-)-азасетрон или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват. В одном из вариантов осуществления композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению содержит менее около 40, 30, 20 или 10% (-)-азасетрона или фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по общему весу азасетрона, предпочтительно менее около 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1% (-)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по общему весу азасетрона, более предпочтительно менее около 0,5, 0,4, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1% (-)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата по общему весу азасетрона.

В одном из вариантов осуществления композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению не содержит смесь (+)-азасетрона и (-)-азасетрона или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов.

В одном из вариантов осуществления композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению содержит смесь (+)-азасетрона и (-)-азасетрона или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов в соотношении по меньшей мере 60:40, предпочтительно по меньшей мере 70:30, 80:20 или 90:10 по весу, предпочтительно смесь (+)-азасетрона и (-)-азасетрона или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов в соотношении по меньшей мере 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 по весу, более предпочтительно смесь (+)-азасетрона и (-)-азасетрона или их фармацевтически приемлемых солей и/или сольватов в соотношении 99,5:0,5, 99,6:0,4, 99,7:0,3, 99,75:0,25, 99,8:0,2, 99,85:0,15, 99,9:0,1 по весу.

Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают без ограничения воду, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и растворы этанола, крахмала, глюкозы, сахарозы, декстрана, маннозы, маннита, сорбита, полиэтиленгликоля (ПЭГ), фосфата, ацетата, желатина, коллагена,

на, Carbopol®, растительных масел и т.п. Могут дополнительно включаться применимые консерванты, стабилизаторы, антиоксиданты, противомикробные средства и буферные средства, такие как, например, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лимонная кислота, аскорбиновая кислота, тетрациклин и т.п.

Термин Carbopol® или "карбомер" относятся к высокомолекулярным полимерам полиакриловой кислоты, сшитым аллилсахарозой или аллиловым эфиром пентаэритрита, при этом упомянутый полимер включает гомополимеры и сополимеры. Примеры Carbopol® включают без ограничения Carbopol® 910, Carbopol® 934, Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol® 974, Carbopol® 981, Carbopol® Ultrez и поликарбофил.

Другие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые могут использоваться в композиции согласно изобретению, включают без ограничения ионообменные вещества, окись алюминия, стеарат магния, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидная двуокись кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

Кроме того, фармацевтически приемлемые эксципиенты могут также включать без ограничения поверхностно-активные вещества (например, гидроксипропилцеллюлозу); применимые носители, такие как, например, растворители и дисперсионные среды, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их применимые смеси и растительные масла, такие как, например, арахисовое масло и кунжутное масло; изотонические средства, такие как, например, сахара или хлорид натрия; средства для нанесения покрытия, такие как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), полисорбат 80, двуокись титана и лецитин; средства, замедляющие всасывание, такие как, например, моностеарат алюминия и желатин; консерванты, такие как, например, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, хлорбутанол, тимеросал и т.п.; буферы, такие как, например, борная кислота, бикарбонат натрия и калия, бораты натрия и калия, карбонат натрия и калия, ацетат натрия, бифосфат натрия и т.п.; регуляторы тоничности, такие как, например, декстроза, хлорид калия, пропиленгликоль, хлорид натрия; антиоксиданты и стабилизаторы, такие как, например, бисульфит натрия, метабисульфит натрия, тиосульфит натрия, тиомочевина и т.п.; неионные смачивающие или осветляющие средства, такие как, например, полисорбат 80, полисорбат 20, поллоксамер 282 и тилоксаполь; средства, модифицирующие вязкость, такие как, например, декстран 40, декстран 70, желатин, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилпропилцеллюлоза, ланолин, метилцеллюлоза, вазелин, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролон, карбоксиметилцеллюлоза; разбавители, адъюванты и т.п.

Другим предметом изобретения является описанное выше соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство для лечения или применения при лечении болезни, заболевания или болезненного состояния уха.

Таким образом, настоящее изобретение относится к описанному выше (+)-азасетрону или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату (в частности, безилату (+)-азасетрона, гидрохлориду (+)-азасетрона, малату (+)-азасетрона или их смеси) для лечения или применения при лечении болезни, заболевания или болезненного состояния уха.

В одном из вариантов осуществления (+)-азасетрон или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват (в частности, безилат (+)-азасетрона, гидрохлорид (+)-азасетрона, малат (+)-азасетрона или их смесь) предназначен для предотвращения болезни, заболевания или болезненного состояния уха. В другом варианте осуществления (+)-азасетрон или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват (в частности, безилат (+)-азасетрона, гидрохлорид (+)-азасетрона, малат (+)-азасетрона или их смесь) предназначен для облегчения симптома или лечения болезни, заболевания или болезненного состояния уха.

Настоящее изобретение также относится к композиции для лечения заболевания, болезни или болезненного состояния уха, содержащей или состоящей или преимущественно состоящей из (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (в частности, безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона, малата (+)-азасетрона или их смеси).

В одном из вариантов осуществления композиция согласно изобретению предназначена для предотвращения заболевания, болезни или болезненного состояния уха. В другом варианте осуществления композиция согласно изобретению предназначена для облегчения симптома заболевания, болезни или болезненного состояния уха или для лечения заболевания, болезни или болезненного состояния уха.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания, болезни или болезненного состояния уха, содержащей или состоящей или преимущественно состоящей из (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (в частности, безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона, малата (+)-азасетрона или их смеси) и по меньшей мере одного

фармацевтически приемлемого эксципиента.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению предназначена для предотвращения заболевания, болезни или болезненного состояния уха. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению предназначена для облегчения симптома заболевания, болезни или болезненного состояния уха или для лечения заболевания, болезни или болезненного состояния уха.

Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству для лечения заболевания, болезни или болезненного состояния уха, содержащему или состоящему или преимущественно состоящему из (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (в частности, безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона, малата (+)-азасетрона или их смеси).

В одном из вариантов осуществления лекарственное средство согласно изобретению предназначено для предотвращения заболевания, болезни или болезненного состояния уха. В другом варианте осуществления лекарственное средство согласно изобретению предназначено для облегчения симптома заболевания, болезни или болезненного состояния уха или для лечения заболевания, болезни или болезненного состояния уха.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения заболеваний, болезней или болезненных состояний уха, выбранных из группы, включающей без ограничения заболевания, болезни или болезненные состояния улитки; вестибулярные заболевания, болезни или болезненные состояния; заболевания, болезни или болезненные состояния внутреннего уха; заболевания, болезни или болезненные состояния среднего уха; заболевания, болезни или болезненные состояния наружного уха; инфекцию уха; и воспаление уха.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения заболеваний, болезней или болезненных состояний улитки, включая без ограничения тугоухость, шум в ушах, кохлеарную токсичность (т.е. токсичность, вызывающую поражение улитки), поражение улитки вследствие эксайтотоксичности, травму головы с поражением улитки, кохлеарную гиперакузию и кохлеарный тиннитус.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения тугоухости, включая без ограничения нейросенсорную тугоухость, кондуктивную тугоухость и смешанную тугоухость (которая представляет собой сочетание как нейросенсорной, так и кондуктивной тугоухости).

Нейросенсорная тугоухость и кондуктивная тугоухость могут различаться на основании тестов, хорошо известных специалисту в данной области техники, включая без ограничения тесты Вебера и Ринне, отоскопию, аудиограммы, аудиометрию, регистрацию ответов слухового отдела ствола мозга, регистрацию отоакустической эмиссии, тесты на распознавание слов и тесты на распознавание речи среди шума.

Специалистам в данной области техники хорошо известны способы измерения тугоухости. Примеры таких способов включают без ограничения тимпанометрию, тесты на акустический рефлекс, тест с камертоном, тест на костную проводимость, тональную аудиограмму, поведенческую аудиометрию, визуальную подкрепляющую аудиометрию, аудиометрию условных реакций на игру, регистрацию ABR (ответов слухового отдела ствола мозга, от английского - auditory brainstem responses), регистрацию DPOAE (отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения, от английского - distortion product otoacoustic emissions), регистрацию TEOAE (задержанной вызванной отоакустической эмиссией, от английского - transiently evoked otoacoustic emissions), тест на распознавание речи среди шума, тест на понимание слов и т.п.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения нейросенсорной тугоухости, включая без ограничения внезапную нейросенсорную тугоухость (например, идиопатическую внезапную тугоухость), вызванную шумом нейросенсорную тугоухость, вызванную лекарствами тугоухость (например, тугоухость, вызванную ототоксичными соединениями), приобретенную нейросенсорную тугоухость, возрастную тугоухость, врожденную, наследственную и генетическую нейросенсорную тугоухость (такую как без ограничения синдром Ушера, синдром Пендреда, синдром Йервелла и Ланге-Нильсена, синдром Альпорта, синдром Мора-Транебьерга и синдром Когана) (т.е. сенсорные волосковые клетки, нейроны и поддерживающие клетки улитки или слухового нерва являлись аномальными при рождении или становятся аномальными во время развития) и нейросенсорную тугоухость, вызванную вирусной или бактериальной инфекцией (такой как без ограничения ЦМВ).

Примеры причин нейросенсорной тугоухости включают без ограничения ототоксичные соединения, чрезмерное воздействие шума (например, воздействие шума более около 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130 дБ или более), старение, воспаление, поражение внутреннего уха возбудителями инфекции (такой как, например, вирусная и бактериальная инфекция), аутоиммунную реакцию (например, аутоиммунное заболевание внутреннего уха) или васкулопатию, болезни (включая без ограничения высокое кровяное давление и диабет), травму головы, опухоли или контузию.

Примеры ототоксичных соединений, которые могут вызывать нейросенсорную тугоухость, включа-

ют без ограничения химиотерапевтические средства (такие как без ограничения лекарственные средства на основе платины, включая без ограничения цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, тетраплатин, трансплатин, недаплатин, ормаплатин, $\text{PtCl}_2[\text{R, RDACH}]$, пириплатин, ZD0473, BBR3464 и Pt-Cl_3), аминогликозиды (такие как без ограничения неомицин, гентамицин, канамицин, амикацин и тобрамицин), петлевые диуретики (такие как без ограничение фуросемид, торсемид и буметанид), макролиды (такие как без ограничения эритромицин и азитромицин), гликопептиды (такие как без ограничения ванкомицин), антиметаболиты (такие как без ограничения метотрексат), противомалярийные средства (такие как без ограничения хинин), антиретровирусные препараты (такие как без ограничения абакавир, AZT, делавирдин, диденозин, эфавиренц, эмтрицитабин, индинавир, ламивудин, нефинавир, невирапин, тенофовир, ритонавир, ставудин и зальцитабин) и салицилаты (такие как без ограничения аспирин).

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения нейросенсорной тугоухости, вызванной ототоксичными соединениями. В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения нейросенсорной тугоухости, вызванной химиотерапевтическими средствами. В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения нейросенсорной тугоухости, вызванной платиной, такой как без ограничения сенсорная тугоухость, вызванная цисплатином, карбоплатином, оксалиплатином, сатраплатином, пикоплатином, тетраплатином, трансплатином, недаплатином, ормаплатином, $\text{PtCl}_2[\text{R, RDACH}]$, пириплатином, ZD0473, BBR3464 и/или Pt-Cl_3 , предпочтительно цисплатином.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения вызванной соединениями ототоксичности, включая без ограничения ототоксичность, вызванную химиотерапевтическими средствами (такими как без ограничения лекарственные средства на основе платины, включая без ограничения цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, тетраплатин, трансплатин, недаплатин, ормаплатин, $\text{PtCl}_2[\text{R, RDACH}]$, пириплатин, ZD0473, BBR3464 и Pt-Cl_3), аминогликозидами (такими как без ограничения неомицин, гентамицин, канамицин, амикацин и тобрамицин), петлевыми диуретиками (такими как без ограничения фуросемид, торсемид и буметанид), макролидами (такими как без ограничения эритромицин и азитромицин), гликопептидами (такими как без ограничения ванкомицин), антиметаболитами (такими как без ограничения метотрексат), противомалярийными средствами (такими как без ограничения хинин и их аналоги), салицилатами и их аналогами (такими как без ограничения аспирин), лучевой терапией, антибиотиками, возбуждающими нейротоксинами, иммуносупрессорами, β -блокаторами, сосудорасширяющими средствами, антиретровирусными средствами (такими как без ограничения абакавир, AZT, делавирдин, диденозин, эфавиренц, эмтрицитабин, индинавир, ламивудин, нефинавир, невирапин, тенофовир, ритонавир, ставудин и зальцитабин), сердечно-сосудистыми средствами (например, ингибиторами АПФ), антитромбоцитарными средствами, радиоконтрастными средами, иммуноглобулинами, маннитом, НПВС, тяжелыми металлами, солями лития, ингибиторами катехол-О-метилтрансферазы, противоэпилептическими препаратами, ингибиторами протонного насоса, антидепрессантами, антигистаминами (например, дифенгидраминол, доксиламинол), антибактериальными сульфонамидами, бензодиазепинами, пестицидами, нейротоксическими средствами (например, глутаматом, бикикуллином, ботулотоксином), алкоголем, тяжелыми металлами и наркотиками (например, кокаином, героином, кетамином). В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения ототоксичности, вызванной лучевой терапией.

Примеры воспалительных причин нейросенсорной тугоухости включают без ограничения аутовоспалительные заболевания (такие как, например, синдром Макла-Уэллса), гнойный лабиринтит, менингит, свинку или корь.

Примеры вирусных причин нейросенсорной тугоухости включают без ограничения сифилис, свинку или корь.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения внезапной тугоухости, предпочтительно внезапной нейросенсорной тугоухости (SSNHL, от английского - sudden sensorineural hearing loss).

Внезапная тугоухость может быть охарактеризована следующим аудиометрическим критерием: снижением слуха, по меньшей мере, на 10, 20, 30 дБ или более по меньшей мере на трех смежных частотах, развивающимся в течение 3 дней или менее. Поскольку премоурбидная аудиометрия, как правило, недоступна, односторонняя тугоухость может характеризоваться относительно слуховых порогов противоположного уха или относительно средних значений.

Причиной внезапной тугоухости, предпочтительно внезапной нейросенсорной тугоухости (SSNHL) могут являться (без ограничения) вестибулярная шваннома (акустическая неврома), инсульт, злокачественная опухоль, ишемия сосудов внутреннего уха, перилимфатическая фистула или аутоиммунные причины

(включая без ограничения IgE или IgG) или другие причины (такие как, например, перечисленные выше причины). Однако причина SSNHL в момент появления выявляется только у 10-15% пациентов.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения приобретенной нейросенсорной тугоухости, т.е. когда сенсорные волосковые клетки, синапсы и нейроны улитки или слухового нерва являлись нормальными при рождении, но впоследствии были повреждены.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения врожденной тугоухости, предпочтительно врожденной нейросенсорной тугоухости, включая без ограничения отсутствие развития (аплазию) улитки, хромосомные синдромы, наследственную тугоухость (например, синдром Ушера, синдром Пендреда, синдром Жервелла и Ланге-Нильсена, синдром Альпорта, синдром Мора-Транебьерга и синдром Когана), врожденную холестеатому, отсроченный семейный прогрессирующий синдром врожденной краснухи и передачу цитомегаловируса человека (HCMV) развивающемуся плоду во время беременности.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения кондуктивной тугоухости, вызванной аномалиями наружного уха, барабанной перепонки, пространства среднего уха или косточек. Ее причиной может являться серная пробка, жидкость в среднем ухе, средний отит, инородные тела, перфорированная барабанная перепонка, отек наружного слухового прохода вследствие наружного отита, отосклероз, травма (такая как потеря остаточного слуха, вызванная травмой вследствие вставки электродов при кохлеарной имплантации, или вызванная хирургическим вмешательством тугоухость) или холестеатома (все эти состояния могут быть диагностированы путем отоскопии).

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения тиннитуса. В одном из вариантов осуществления тиннитус является симптомом тугоухости.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения вестибулярных заболеваний, нарушений или состояний, включая без ограничения связанных с поражением вестибулярных нарушений и не связанных с поражением вестибулярных нарушений.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения вестибулярных заболеваний, нарушений или состояний, включая без ограничения вестибулярную мигрень, вестибулярный неврит (включая без ограничения вестибулярный нейронит, вирусный нейронит, лабиринтит, вирусный эндолимфатический лабиринтит, серозный лабиринтит, гнойный лабиринтит), острую одностороннюю вестибулопатию, вертиго и головокружение (включая без ограничения связанное с мигренью головокружение, спонтанное эпизодическое головокружение, доброкачественное постуральное пароксизмальное головокружение, семейное эпизодическое головокружение, возрастное головокружение и нарушение равновесия, синдром укачивания на суше), вестибулярную ототоксичность (включая без ограничения вызванную соединениями ототоксичность и вызванную лекарственными средствами ототоксичность, т.е. вызывающую нарушение функций преддверия лабиринта, приводящую к вестибулярной недостаточности, и вызванную соединениями, без ограничения перечисленными выше), поражения преддверия лабиринта токсинами, водянку (включая без ограничения эндолимфатическую водянку, вторичную эндолимфатическую водянку), болезнь Меньера (включая без ограничения приступы болезни Меньера, хроническую болезнь Меньера), фистулу (включая без ограничения перилимфатическую фистулу, лабиринтную фистулу), травму (включая без ограничения голову травмы с лабиринтным кровотечением, баротравму), инфекции (включая без ограничения хроническую или острую лабиринтную инфекцию), аутоиммунную болезнь внутреннего уха, доброкачественные или злокачественные опухоли (включая без ограничения вестибулярные шванномы, акустическую неврому), старческие вестибулярные нарушения, вестибулярные синдромы после хирургического лечения среднего уха, каналопатии, дегисценцию высшего полукружного канала, эндолимфатический мешок или синдром опухоли мостомозжечкового угла, атаксию (включая без ограничения эпизодическую атаксию), расширенный водопровод преддверия, двустороннюю вестибулярную гипопункцию, нейротоксическую вестибулопатию, вестибулярное нарушение у детей, синдром Когана, вестибулярную гипераксию, вертебробазиллярную недостаточность.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения связанных с поражением вестибулярных заболеваний, нарушений или состояний, включая без ограничения, вестибулярную мигрень, вестибулярный неврит (включая без ограничения вестибулярный нейронит, вирусный нейронит, лабиринтит, вирусный эндолимфатический лабиринт, серозный лабиринт, гнойный лабиринт), острую одностороннюю вестибулопатию, вертиго и головокружение (включая без ограничения связанное с мигренью головокружение, спонтанное эпизодическое головокружение, семейное эпизодическое головокружение, возрастное головокружение и нарушение равновесия), вестибулярную ототоксичность (включая без ограничения вызванную соединениями ототоксичность и вызванную лекарственными средствами ототок-

сичность, т.е. вызывающую нарушение функций преддверия лабиринта, приводящую к вестибулярной недостаточности, и вызванную соединениями, без ограничения перечисленными выше), поражения преддверия лабиринта токсинами, водянку (включая без ограничения эндолимфатическую водянку, вторичную эндолимфатическую водянку), болезнь Меньера (включая без ограничения приступы болезни Меньера, хроническую болезнь Меньера), фистулы (включая без ограничения перилимфатическую фистулу, лабиринтную фистулу), травму (включая без ограничения травму головы с лабиринтным кровоизлиянием, баротравму), инфекции (включая без ограничения хроническую или острую лабиринтную инфекцию), аутоиммунное заболевание внутреннего уха, доброкачественные или злокачественные опухоли (включая без ограничения вестибулярные шванномы, акустическую неврому), старческие вертебро-вестибулярные нарушения, вестибулярные синдромы после хирургического лечения среднего уха, каналопатии, дегенерацию высшего полукружного канала, эндолимфатический мешок или синдром опухоли мозжечкового угла, атаксию (включая без ограничения эпизодическую атаксию), расширенный водопровод преддверия, двустороннюю вестибулярную гиподисфункцию, нейротоксическую вестибулопатию, вестибулярное нарушение у детей, синдром Когана, вестибулярную гипераксию, вертебробазилярную недостаточность.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения не связанных с поражением вестибулярных заболеваний, нарушений или состояний, включая без ограничения доброкачественное постуральное пароксизмальное головокружение, укачивание и синдром укачивания на суше.

Способы определения того, является ли заболевание, нарушение или состояние связанным с поражением вестибулярным заболеванием, нарушением или состоянием, т.е. нарушены ли функциональные возможности преддверия, включают МРТ с целью выявления крупных поражений или косвенную оценку, позволяющую оценить потерю функциональных возможностей преддверия. Обычно эти процедуры выполняются в ЛОР-отделениях поликлиник/больниц и включают видеонистагмографию (ВНГ) и оценку вестибулоокулярного рефлекса (ВОР) с использованием теста с калорическим орошением или теста на поворотном кресле. Функция вестибулоокулярного рефлекса (ВОР) заключается в стабилизации видимого изображения на сетчатке во время перемещения. Измерение ВОР обеспечивает удобный способ исследования функциональных возможностей вестибулярной системы. В его основу положен принцип мониторинга движения глаз методом проекции инфракрасного света (Sergi и др., "Cisplatin ototoxicity in the guinea pig: vestibular and cochlear damage". *Hear Res.* 2003 Aug; 182(1-2): 56-64). Находящиеся в темноте пациенты совершают качающиеся движения по синусоиде вокруг вертикальной и продольной осей, чтобы вызвать горизонтальную и вертикальную реакции глаз. Любое ухудшение функций преддверия сопоставляется с изменениями в нарастании вызванного ВОР. Помимо ВОР и ВНГ, для обнаружения нарушений осанки, которые также связаны с поражениями преддверия, применяются методы постурографии. Для выявления глубоких поражений внутри вестибулярных рецепторов могут использоваться морфофункциональные исследования, такие как функциональная визуализация (МРТ или АКТ (аксиальная компьютерная томография) и их производные). С целью оценки степени повреждений или поражений преддверия применяются специально адаптированные ВНГ, ВОР и ортостатические тесты на животных моделях вестибулярной недостаточности. Также возможны гистологические исследования фиксированной ткани (вестибулярных ганглий и вестибулярных рецепторов) методом традиционной световой или электронной микроскопии. Такие исследования в основном проводятся на грызунах. В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения заболеваний, нарушений или состояний внутреннего уха, включая без ограничения ототоксичность (включая без ограничения вызванную соединениями ототоксичность), инфекцию внутреннего уха, травму (включая, без ограничений, травму внутреннего уха, вызванную тупым предметом или контузией травму головы, ведущую к поражению внутреннего уха), опухоли внутреннего уха, воспаление внутреннего уха, дегенерацию клеток внутреннего уха или возрастную дегенерацию клеток внутреннего уха, аутоиммунное заболевание уха, кохлеарное нарушение, вестибулярное нарушение, болезнь Меньера (включая без ограничения приступы болезни Меньера, хроническую болезнь Меньера), неврит (включая без ограничения вестибулярный неврит, вестибулярный нейронит, лабиринтит), острую одностороннюю вестибулопатию, вестибулярную мигрень, вестибулярное головокружение, средний отит (включая без ограничения хронический средний отит, острый средний отит, серозный средний отит (экссудативный средний отит), острый и хронический гнойный средний отит), мастоидит (включая без ограничения острый и хронический мастоидит), перфорацию среднего уха (барабанной перепонки), отосклероз, синдром дегенерации высшего полукружного канала, оталгию, тиннитус, миоклонус синдром укачивания на суше.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения заболеваний, нарушений или состояний среднего уха, включая без ограничения тугоухость, шум в ушах, инфекцию среднего уха, болезнь Меньера (включая без ограничения приступы болезни Меньера, хроническую болезнь Меньера), средний отит (включая без ограничения хронический средний отит, острый средний отит, серозный средний отит (экссудативный средний отит), острый и хронический гнойный средний отит), мастоидит

(включая без ограничения острый и хронический мастоидит), аденоидную гипертрофию, неоплазию, непроходимость маточных труб, непроходимость среднего уха, перфорацию среднего уха (барабанной перепонки), холестеатому (врожденную, первично приобретенную, вторично приобретенную), синдром мозжечковой атаксии с невропатией и двусторонней вестибулярной арефлексией (CANVAS), тимпаносклероз, травму (включая без ограничения травму среднего уха, переломы височной кости, баротравму, травму головы, вызванную контузией травму), доброкачественные и злокачественные опухоли (включая без ограничения опухоли среднего уха, гломусные опухоли, опухоль слухового нерва (т.е. акустическую неврому, акустическую невриному, вестибулярную шванному, опухоль восьмого нерва), злокачественную неоплазию, включая плоскоклеточный рак) и оталгию.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения заболеваний, нарушений или состояний наружного уха, включая без ограничения инфекцию наружного уха, аллергию наружного уха, травму наружного уха, кисты, опухоли, отит наружного уха ("ухо пловца"), острый наружный отит, хронический наружный отит, гнойный наружный отит, некротизирующий наружный отит, отомикоз, перихондрит, буллезный мирингит, гранулярный мирингит, опоясывающий ушной герпес (синдром Рамсея-Ханта), контактный дерматит, ушную экзему, разрывы наружного канала, присутствие инородных тел, атеромы (кисты сальной железы), кисты эпидермиса, доброкачественные поражения, включая экзостоз, и злокачественные поражения, включая базальноклеточную эпителиому, плоскоклеточную карциному и оталгию.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению предназначено для лечения воспаления уха, включая без ограничения воспаление внутреннего уха, аутоиммунное заболевание уха, воспаление среднего уха, средний отит (включая без ограничения хронический отит, острый средний отит, серозный средний отит (экссудативный средний отит), острый и хронический гнойный средний отит), синдром Макла-Уэллса, гнойный лабиринтит, менингит, свинок или корь.

В одном из вариантов осуществления субъектом является млекопитающее. В одном из вариантов осуществления субъектом является домашнее животное, такое как собака, кошка, морская свинка, хомяк, крыса, мышь, хорек, кролик, птица или амфибия. В одном из вариантов осуществления субъектом является человеком.

В одном из вариантов осуществления субъектом является субъект мужского пола. В одном из вариантов осуществления субъектом является субъект женского пола.

В одном из вариантов осуществления субъектом является взрослый, т.е. субъект в возрасте 18 лет и старше (в пересчете на возраст человека). В одном из вариантов осуществления субъектом является подросток, т.е. субъект в возрасте от 12 до 18 лет (в пересчете на возраст человека), такой как субъект в возрасте 12, 13, 14, 15, 16, 17 лет (в пересчете на возраст человека). В одном из вариантов осуществления субъектом является ребенок, т.е. субъект в возрасте до 12 лет (в пересчете на возраст человека), такой как субъект в возрасте 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 лет (в пересчете на возраст человека).

В одном из вариантов осуществления субъектом является взрослый весом от около 40 до около 100 кг или более. В одном из вариантов осуществления субъектом является подросток весом от около 20 до около 80 кг или более. В одном из вариантов осуществления субъектом является ребенок весом от около 1 до около 40 кг или более.

В одном из вариантов осуществления субъект ожидает получения или получает медицинскую помощь или являлся/является/будет являться объектом медицинской процедуры или наблюдается на предмет развития заболевания, болезни или болезненного состояния уха.

В одном из вариантов осуществления у субъекта диагностирован/был диагностирован рак.

Примеры рака включают без ограничения нейробластома, гепатобластома, медуллобластома, остеосаркома, герминома, карцинома носоглотки, рак легкого, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак почки, рак печени, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак кости и лейкоз.

В одном из вариантов осуществления субъект ожидает получения или получает химиотерапию.

Химиотерапия означает курс лечения, когда индивидууму, у которого диагностирован рак, вводится химиотерапевтическое средство. Химиотерапевтическое средство включает такие средства, как лекарственные средства, которые можно выгодно вводить индивидууму, у которого диагностирован рак, с целью лечения рака. Примеры химиотерапии включают без ограничения химиотерапию на основе платины и химиотерапию не на основе платины.

Примеры химиотерапии на основе платины включают без ограничения химиотерапию цисплатином, карбоплатином, оксалиплатином, сатраплатином, пикоплатином, тетраплатином, трансплатином, недаплатином, ормаплатином, $PtCl_2[R, RDACH]$, пириплатином, ZD0473, BBR3464 и $Pt-Cl_3$.

Примеры химиотерапии не на основе платины включают без ограничения химиотерапию аналогами нуклеозидов, антифолатами, ингибиторами топоизомеразы I, антрациклинами, подофиллотоксинами, таксанами, винкалкалоидами, алкилирующими средствами, моноклональными антителами, ингибиторами тирозинкиназы, ингибиторами mTOR, ретиноидами, иммуномодулирующими средствами, ингиби-

торами гистондеацетилазы и т.п.

В одном из вариантов осуществления у субъекта диагностирован/был диагностирован рак, и он ожидает получения химиотерапии на основе платины, предпочтительно цисплатином, карбоплатином, оксалиплатином или их сочетанием.

В одном из вариантов осуществления субъект ожидает получения или получает аминокгликозиды (такие как неомицин, гентамицин, канамицин, амикацин и тобрамицин), петлевые диуретики (такие как без ограничения фуросемид, торсемид и буметанид), макролиды (такие как без ограничения эритромицин и азитромицин), гликопептиды (такие как без ограничения ванкомицин), антиметаболиты (такие как без ограничения метотрексат), противомаларийные средства (такие как без ограничения хинин и их аналоги), салицилаты и их аналоги (такие как без ограничения аспирин), лучевую терапию, антибиотики, возбуждающие нейротоксины, иммунодепрессанты, β -блокаторы, сосудорасширяющие средства, антиретровирусные препараты (такие как без ограничения абакавир, AZT, делавирдин, диденозин, эфавиренц, эмтрицитабин, индинавир, ламивудин, нефинавир, невирапин, тенофовир, ритонавир, ставудин и зальцитабин), сердечно-сосудистые средства (например, ингибиторы АПФ), антитромбоцитарные средства, радиоcontrastные среды, иммуноглобулины, маннит, НПВС, тяжелые металлы, соли лития, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, противоэпилептические препараты, ингибиторы протонного насоса, антидепрессанты, антигистамины (например, дифенгидрамин, доксиламин), антибактериальные сульфонамиды, бензодиазепины, пестициды, нейротоксические средства (например, глутамат, бикикуллин, ботулотоксин) или их сочетание.

В одном из вариантов осуществления субъект употребляет или подвергается воздействию или риску воздействия алкоголя, тяжелых металлов, наркотиков (например, кокаина, героина, кетамина) или их сочетания.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, предпочтительно (+)-азасетрон или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, предпочтительно безилат (+)-азасетрона, гидрохлорид (+)-азасетрона или малат (+)-азасетрона; или содержащая его композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство должно вводиться в дозе, определенной квалифицированным специалистом и индивидуально приспособленной к каждому субъекту.

В одном из вариантов осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, предпочтительно (+)-азасетрон или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, предпочтительно безилат (+)-азасетрона, гидрохлорид (+)-азасетрона или малат (+)-азасетрона; или содержащая его композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство должно вводиться в терапевтически эффективном количестве.

Следует понимать, что общее суточное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона; или содержащей его композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства будет определяться лечащим врачом на основании обоснованного медицинского заключения. Конкретный размер терапевтической дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая заболевание, лечение которого осуществляется, и его тяжесть; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; препараты, используемые в сочетании или одновременно с применяемой конкретной композицией; и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Например, в данной области техники хорошо известно, что соединение начинают вводить в меньших дозах, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивают дозировку до достижения желаемого эффекта. Однако суточная доза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона может варьировать в широких пределах от около 0,1 до около 10000 мг в сутки для взрослого, предпочтительно от 0,1 до около 2000, более предпочтительно от около 0,1 до около 500 мг в сутки для взрослого, более предпочтительно от около 0,1 до около 100 мг в сутки для взрослого.

Композиции предпочтительно содержат 0,1, 0,5, 1, 10, 20, 50, 100, 250, 500, 1000 или 2000 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона в целях симптоматической корректировки дозы для пациента, подлежащего лечению. В одном из вариантов осуществления количества соединения формулы (I), предпочтительно (+)-азасетрона выражаются как эквивалент в форме его свободного основания. Соответственно, в одном из вариантов осуществления композиции содержат 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг соединения формулы (I) в форме свободного основания, предпочтительно (+)-азасетрона. В одном из вариантов осуществления количества

соединения формулы (I), предпочтительно (+)-азасетрона выражаются как эквивалент в форме его соли и/или сольвата. Соответственно, в одном из вариантов осуществления композиции содержат 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 или 125 мг фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата соединения формулы (I), предпочтительно фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (+)-азасетрона, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона.

Лекарственное средство обычно может содержать от около 0,1 до около 10000 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона, предпочтительно от около 0,1 до около 2000 мг, более предпочтительно от около 0,1 до около 500 мг, более предпочтительно от около 0,1 до около 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона. В одном из вариантов осуществления количества соединения формулы (I), предпочтительно (+)-азасетрона выражаются как эквивалент в форме его свободного основания. Соответственно, в одном из вариантов осуществления лекарственное средство содержит 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мг соединения формулы (I) в форме свободного основания, предпочтительно (+)-азасетрона в форме свободного основания. В одном из вариантов осуществления количества соединения формулы (I), предпочтительно (+)-азасетрона, выражаются как эквивалент в форме его соли и/или сольвата. Соответственно, в одном из вариантов осуществления лекарственное средство содержит 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 или 125 мг фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата соединения формулы (I), предпочтительно фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (+)-азасетрона, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона.

Эффективное количество соединения формулы (I) в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно (+)-азасетрона в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона обычно может обеспечиваться в дозировке от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки, предпочтительно от около 0,02 мг/кг до 20 мг/кг массы тела в сутки, более предпочтительно от около 0,05 мг/кг до 5 мг/кг массы тела в сутки, более предпочтительно от около 0,1 мг/кг до 2 мг/кг массы тела в сутки, более предпочтительно около 0,5 мг/кг массы тела в сутки. В одном из вариантов осуществления эффективные количества соединения формулы (I), предпочтительно (+)-азасетрона выражаются как эквивалент в форме его свободного основания. В одном из вариантов осуществления количества соединения формулы (I), предпочтительно (+)-азасетрона выражаются как его количества в форме соли и/или сольвата.

В одном из вариантов осуществления доза соединения формулы (I) в форме свободного основания, предпочтительно (+)-азасетрона в форме свободного основания составляет от около 0,1 до около 500 мг, предпочтительно от около 1 до около 200 мг, более предпочтительно от около 10 до около 100 мг, более предпочтительно от около 30 до около 60 мг эквивалента в форме свободного основания на взрослого в сутки. В одном из вариантов осуществления дозировка фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата соединения формулы (I), предпочтительно фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (+)-азасетрона, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или маната (+)-азасетрона составляет от около 0,1 до около 500 мг, предпочтительно от около 1 до около 200 мг, более предпочтительно от около 10 до около 100 мг, более предпочтительно от около 43 до около 87 мг эквивалента в форме соли и/или сольвата на взрослого в сутки.

В одном из вариантов осуществления субъектом является недоношенный новорожденный, доношенный новорожденный, ребенок и/или подросток. В одном из вариантов осуществления у субъекта диагностирован/был диагностирован рак. В одном из вариантов осуществления субъект ожидает получения или получает химиотерапию, предпочтительно химиотерапию на основе платины, более предпочтительно химиотерапии на основе цисплатина. В одном из вариантов осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона обычно может обеспечиваться в дозировке от около 0,1 мг/кг до около 2 мг/кг, предпочтительно от около 0,2 мг/кг до около 1 мг/кг, более предпочтительно около 0,5 мг/кг. В одном из вариантов осуществления максимальная суточная доза соединения формулы (I) в форме свободного основания, предпочтительно (+)-азасетрона в форме свободного основания составляет от около 0,1 до около 500 мг, предпочтительно от около 1 до около 200 мг, более предпочтительно от около 10 до около 100 мг, более предпочтительно от около 30 до около 60 мг в сутки эквивалента в форме свободного основания. В одном из вариантов осуществления максимальная суточная доза фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата соединения формулы (I), предпочтительно фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (+)-азасетрона, предпочтительно безилата (+)-

азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона составляет от около 0,1 до около 500 мг, предпочтительно от около 1 до около 200 мг, более предпочтительно от около 10 до около 100 мг, более предпочтительно от около 43 до около 87 мг в сутки эквивалента в форме соли и/или сольвата.

В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится по меньшей мере один раз в сутки, два раза в сутки или по меньшей мере три раза в сутки.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению вводится два раза в сутки в дозировке от около 10 мг до около 50 мг каждой дозы, предпочтительно от около 20 до около 40 мг каждой дозы, более предпочтительно около 30 мг эквивалента каждой дозы в форме свободного основания. В одном из вариантов осуществления каждая доза может соответствовать одной или нескольким (в частности, 2, 3, 4 или 5) унифицированным дозам, таким как, например, одна или несколько пероральных унифицированных доз.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению вводится два раза в сутки в общей суточной дозировке от около 20 мг до около 100 мг, предпочтительно от около 40 мг до около 80 мг, более предпочтительно от около 60 мг эквивалента в форме свободного основания.

В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится каждые два, три, четыре, пять или шесть дней.

В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится два раза в неделю, один раз в неделю, каждые две недели или один раз в месяц.

В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится в течение периода, определенного лечащим врачом на основании обоснованного медицинского заключения или, в течение остальной жизни субъекта.

В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится один, два, три, четыре, пять раз, шесть раз, семь раз, восемь раз, девять раз, десять раз, одиннадцать раз, двенадцать раз, тринадцать раз, четырнадцать раз, пятнадцать раз, шестнадцать раз, семнадцать раз, восемнадцать раз, девятнадцать раз, двадцать раз, двадцать один раз, двадцать два раза, двадцать три раза, двадцать четыре раза, двадцать пять раз, двадцать шесть раз, двадцать семь раз, двадцать восемь раз, двадцать девять раз, тридцать и более раз.

В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится в течение 1, 2, 3 недель, 1, 2, 3 месяцев или в течение остальной жизни субъекта.

В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится каждый месяц в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 месяцев или в течение остальной жизни субъекта.

В одном из вариантов осуществления, когда у субъекта диагностирована/была диагностирована нейросенсорная тугоухость, предпочтительно внезапная нейросенсорная тугоухость, терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводит в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5 недель и более, предпочтительно в течение по меньшей мере 3, 4 или 5 недель, более предпочтительно в течение 4 недель после появления симптомов или после начальных стадий ведения конкретного случая. В одном из вариантов осуществления, когда у субъекта была диагностирована/диагностирована нейросенсорная тугоухость, предпочтительно внезапная нейросенсорная тугоухость, терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводит в течение по меньшей мере 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 дней или более, предпочтительно в течение по меньшей мере 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 дня, более предпочтительно в течение 28 дней после появления симптомов или после начальных стадий ведения конкретного случая.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению в первый раз вводится субъекту не позже, чем через одну неделю, предпочтительно не позже, чем через 6, 5, 4, 3, 2 или 1 день после появления симптомов, включая без ограничения тугоухость или шум в ушах.

В одном из вариантов осуществления, когда у субъекта диагностирован/был диагностирован рак, терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится до, во время и/или после химиотерапии, предпочтительно химиотерапии на основе платины, более предпочтительно химиотерапии на основе цисплатина, карбоплатина или оксалиплатина или их сочетания.

В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится до

химиотерапии на основе платины, предпочтительно химиотерапии на основе цисплатина, карбоплатина или оксалиплатина или их сочетания, например, за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и более дней.

В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится после химиотерапии на основе платины, предпочтительно химиотерапии на основе цисплатина, карбоплатина или оксалиплатина или их сочетания, например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более дней.

В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится непосредственно до и/или сразу после химиотерапии на основе платины, предпочтительно химиотерапии на основе цисплатина, карбоплатина или оксалиплатина или сочетания.

В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится в течение 1, 2, 3, 4 или более дней до и в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6 дней, 1, 2, 3 или более недель после химиотерапии на основе платины, предпочтительно химиотерапии на основе цисплатина, карбоплатина или оксалиплатина или их сочетания. В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится в течение по меньшей мере одного дня до и в течение по меньшей мере 14 дней после химиотерапии на основе платины. В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится в течение одного дня до и в течение 14 дней после химиотерапии на основе платины.

В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективное количество соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению вводится в каждом цикле химиотерапии на основе платины, например в каждом из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более циклов химиотерапии на основе платины, предпочтительно в каждом из 6 циклов химиотерапии на основе платины.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению должно вводиться системно или местно.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению должно вводиться путем инъекции, перорально, местно, назально, путем ингаляции, буккально, ректально, внутритрахеально, трансмукозально, транстимпанально, чрескожно, внутримышечно или парентерально.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению должно вводиться путем инъекции, предпочтительно системно. Примеры составов, приспособленных к системным инъекциям, включают без ограничения жидкие растворы или суспензии, твердые формы, применимые для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Примеры системных инъекций включают без ограничения внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутривокальную, интратрахеальную и интратимпанальную инъекцию или перфузию. В другом варианте осуществления при введении путем инъекции соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению является стерильным. Способы получения стерильной фармацевтической композиции включают без ограничения стерильную фильтрацию, терминальную стерилизацию (сухим теплом, излучением, влажным теплом, газами, гамма-излучением) или стерилизацию посредством асептической обработки.

В одном из вариантов осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению должно вводиться системно, предпочтительно перорально. Примеры составов, приспособленных для перорального введения, включают без ограничения твердые формы, жидкие формы и гели. Примеры твердых форм, приспособленных для перорального введения, включают без ограничения пилюлю, таблетку, капсулу, мягкую желатиновую капсулу, твердую желатиновую капсулу, таблетку в виде капсулы, прессованную таблетку, крахмальную облатку, пастилку, пилюлю с сахарным покрытием, таблетку с сахарным покрытием или дисперсную и/или распадающуюся таблетку, порошок, твердые формы, применимые для растворения или суспендирования в жидкости перед пероральным введением, и шипучую таблетку. Примеры жидких форм, приспособленных для перорального введения, включают без ограничения растворы, суспензии, питьевые растворы, эликсиры, запечатанный пузырек, микстуру, ороситель, сироп и ликер.

В другом варианте осуществления соединение, композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению должно вводиться местно. Примеры составов, приспособленных для местного введения, включают без ограничения карандаши, воски, кремы, лосьоны, мази, бальзамы, гели, маски, не требующие смывания примочки и/или т.п. В одном из вариантов осуществления соединения, композиции, фармацевтической композиции или лекарственного средства согласно изобретению должно вводиться непосредственно в ухо, в частности во внутреннее ухо, среднее ухо, наружное ухо, в улитку или преддверие транстимпанально или интратимпанально. Этот путь введения может

являться предпочтительным для обеспечения прямого и длительного воздействия на ухо. Указанное введение может осуществляться местно или путем инъекции. Методы доставки для такого введения могут включать применение устройств или носителей лекарственных средств для транспортировки и/или доставки действующего начала в ухо, где оно диффундирует в ухо, активно вводится или инъецируется. Примеры приспособлений для такого введения включают без ограничения ушные тампоны, катетеры для доставки до круглого окна, гели, пены, фибрины, эмульсии, растворы, пластыри или другие носители лекарственных средств различных типов, которые помещают в ухо и загружают композицией согласно изобретению с целью замедленного высвобождения. Они также могут включать устройства, которые вставляются в кохлеарный канал или любую другую часть улитки.

Диффузия композиции через тканевые структуры на границе со средним ухом, в частности мембрану круглого окна, зависит от множества факторов, таких как молекулярная масса, концентрация, растворимость в жирах, электрический заряд и толщина мембраны (Goyscoolea M. и Lundman L., *Microscopy Research and Technique* 36: 201-211 (1997)).

В одном из вариантов осуществления описанное выше соединение должно вводиться в форме для немедленного высвобождения.

В одном из вариантов осуществления описанное выше соединение должно вводиться в форме для замедленного высвобождения. В другом варианте осуществления композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению содержит систему доставки, которая регулирует высвобождение по меньшей мере одного соединения формулы I, предпочтительно (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, более предпочтительно безилата (+)-азасетрон, гидрохлорида (+)-азасетрон, малата (+)-азасетрона или их смеси.

В другом варианте осуществления композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению содержит средства доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением, такие как биоразлагаемые полимеры. В данном случае средством доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением является композиция, например, полимерная матрица, которая обеспечивает резервуар или носитель для высвобождения терапевтического средства в организме субъекта, например, в ушном канале субъекта в течение длительного времени.

В некоторых вариантах осуществления средством доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением является материал, такой как, например, полиэлектролит или термочувствительный полимер, вязкость которого увеличивается после введения субъекту, например, в ушной канал субъекта.

Следует учесть, что средства доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением включают множество материалов, включая без ограничения полимерные материалы, которые образуются в качестве реакции на изменение температуры (например, полоксамеры), комплексообразование полиэлектролитов (например, хитозана/хондроитинсульфата), сшивание полимеров (как физическое, так и химическое, например, с реологическим синергизмом или производными гиалуроновой кислоты, соответственно) или чувствительность к фото- или электромагнитным волнам (например, УФ или СВЧ волнам), замену растворителя или pH. В некоторых вариантах осуществления средством доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением является гидрофильный материал.

В некоторых вариантах осуществления средством доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением является матрицеобразующее средство. Матрицеобразующие средства обычно являются жидкими в условиях окружающей среды, но при введении субъекту они становятся гелеобразными (т.е. более вязкими). Например, матрицеобразующее средство изменяет вязкость после введения в ушной канал пациента, образуя на месте резервуар, который соприкасается с барабанной перепонкой или находится рядом с ней. Резервуар, соприкасающийся с барабанной перепонкой, доводит до максимума воздействие и концентрацию терапевтического средства на поверхности барабанной перепонки, увеличивая тем самым поток средства через барабанную перепонку и в среднее и/или внутреннее ухо. Примеры матрицеобразующих средств включают без ограничения комплексы полиэлектролитов (например, комплексы хитозана и хондроитина), термочувствительные гелеобразующие средства (например, полоксамеры), преполимеры, альгинаты, несшитые полимеры и мономеры.

В композициях согласно настоящему изобретению действующее начало отдельно или в сочетании с другим действующим началом может вводиться животным и людям в унифицированной лекарственной форме в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Применимые унифицированные лекарственные формы включают формы для перорального введения, такие как таблетки, гелевые капсулы, порошки, гранулы и пероральные суспензии или растворы, сублингвальные и буккальные формы, десневые или слизистые или мукоадгезивные составы, аэрозоли, спреи, транстимпанальные формы, имплантаты, подкожные, чрескожные, местные, внутривнутренние, внутримышечные, внутривенные, субдермальные, трансдермальные, интратекальные, интраназальные и ректальные формы.

В одном из вариантов осуществления действующее начало отдельно или в сочетании с другим действующим началом может вводиться в пероральной форме (с немедленным или длительным высвобождением), предпочтительно в форме таблеток.

В одном из вариантов осуществления таблетка для перорального введения содержит или состоит или преимущественно состоит по меньшей мере из одного соединения формулы I или его фармацевтиче-

ски приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, более предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона, малата (+)-азасетрона или их смеси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, предпочтительно (+)-азасетрон или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват, более предпочтительно безилат (+)-азасетрона, гидрохлорид (+)-азасетрона, малат (+)-азасетрона или их смесь могут быть входить в состав таблетки для перорального введения, содержащей или состоящей из около 0,1-10000 мг, предпочтительно около 0,1-1000 мг, более предпочтительно около 0,1-100 мг, еще более предпочтительно около 1-100 мг на дозу или около этого.

В одном из вариантов осуществления таблетка для перорального введения содержит или состоит по меньшей мере из около 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 мг или более соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предпочтительно (+)-азасетрона или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, более предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона, малата (+)-азасетрона или их смеси. В одном из вариантов осуществления количества соединения формулы (I), предпочтительно (+)-азасетрона, выражаются как эквивалент в форме его свободного основания. Соответственно, в одном из вариантов осуществления таблетка для перорального введения содержит или состоит по меньшей мере из около 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 мг или более соединения формулы (I) в форме свободного основания, предпочтительно (+)-азасетрона в форме свободного основания. В одном из вариантов осуществления количества соединения формулы (I), предпочтительно (+)-азасетрона выражаются как эквивалент в форме его соли и/или сольвата. Соответственно, в одном из вариантов осуществления таблетка для перорального введения содержит или состоит по меньшей мере из около 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 мг или более из фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата соединения формулы (I), предпочтительно фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (+)-азасетрона, предпочтительно безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона.

В одном из вариантов осуществления таблетка для перорального введения может содержать один или несколько дезинтегрантов, одно или несколько связующих, одно или несколько смазывающих веществ и/или одно или несколько покрытий.

В одном из вариантов осуществления таблетка для перорального введения содержит по меньшей мере один дезинтегрант. Примеры дезинтегрантов включают без ограничения микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), натриевую соль карбоксиметилкрахмала (такую как Primojel и Explotab), кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ-Са), натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ-Na), сшитую КМЦ (такую как Ac-Di-Sol), сшитый ПВП (такой как кросповидон, полиплазон или коллидон XL), альгиновую кислоту, альгинат натрия, гуаровую смолу.

В одном из вариантов осуществления таблетка для перорального введения содержит по меньшей мере одно связующее. Примеры связующих включают без ограничения крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и полиэтиленгликоли (ПЭГ).

В одном из вариантов осуществления таблетка для перорального введения содержит по меньшей мере одно смазывающее вещество. Примеры смазывающих веществ включают без ограничения стеарат магния, стеарат алюминия, стеарат кальция, полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой от 4000 до 8000, тальк, гидрогенизированное касторовое масло, стеариновую кислоту и ее соли, сложные эфиры глицерина, Na-стеарилфумарат, гидрогенизированное масло из семян хлопка и т.п.

В одном из вариантов осуществления таблетка для перорального введения содержит по меньшей мере одно покрытие. Примеры покрытий включают без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), полисорбат 80, поливинилпирролидон (ПВП), сополимер ПВП и винилацетата (ПВП-ВА), поливиниловый спирт (ПВС) и сахар. Дополнительные покрытия включают пигменты, красители, органические пигменты, двуокись титана, окиси железа, антиадгезивы (такие как тальк и смягчители, такие как ПЭГ 3350, 4000, 6000, 8000) и др.

В одном из вариантов осуществления таблеткой для перорального введения является таблетка с немедленным высвобождением. В одном из вариантов осуществления таблеткой для перорального введения является диспергируемая в полости рта таблетка. В одном из вариантов осуществления таблеткой для перорального введения является с замедленным высвобождением.

Композиция, фармацевтическая композиция или лекарственное средство согласно изобретению может содержать носители, фармацевтически приемлемые для состава, который может вводиться путем инъекции. Ими могут являться, в частности, изотонические, стерильные, солевые растворы (мононатрий или динатрийфосфат, хлорид натрия, калия, кальция или магния и т.п. или смеси таких солей) или сухие, в особенности, лиофилизированные композиции или лиофилизаты, которые после добавления стерилизованной воды или физиологического солевого раствора в зависимости от случая образуют инъекционные растворы.

Лекарственные формы, применимые для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии; составы, содержащие кунжутное масло, арахисовое масло или водный пропиленгликоль; и стерильные порошки для приготовления по индивидуальному рецепту стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна текучей в такой степени, чтобы обеспечивать легкое введение через шприц или иглу. Она должна являться стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Растворы, содержащие по меньшей мере одно соединение согласно изобретению в форме свободного основания или фармакологически приемлемых солей, могут быть получены с использованием воды, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также могут быть получены дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях и в маслах. В обычных условиях хранения и применения эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Из соединений согласно изобретению могут быть составлена композиция в нейтральной форме или форме соли. Фармацевтически приемлемые соли включают кислотно-аддитивные соли, которые образуются путем добавления неорганических кислот, таких как, например, соляная или фосфорная кислоты, или таких органических кислот, как уксусная, бензолсульфоновая, яблочная, щавелевая, винная, миндальная кислоты и т.п.

Носителем также может являться растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их применимые смеси и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может обеспечиваться различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. Во многих случаях предпочтительно использовать изотонические агенты, например сахара или хлорид натрия. Длительное всасывание композиций для инъекций может обеспечиваться путем использования в композициях замедляющих всасывание средств, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций могут быть получены путем введения требуемого количества соединения согласно изобретению в подходящий растворитель при необходимости с одним или несколькими перечисленными выше другими ингредиентами с последующей стерильной фильтрацией или другой обработкой, способной делать раствор стерильным. Обычно дисперсии получают путем введения различных стерилизованных действующих ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие из перечисленных выше требуемых ингредиентов. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительным способом является получение объемного раствора, последующая стерильная фильтрация и лиофилизация с получением порошка действующего ингредиента и любого дополнительного желаемого ингредиента из подвинутого стерильной фильтрации раствора.

После приготовления растворы вводят способом, совместимым с лекарственной формой, и в таком количестве, которое является терапевтически эффективным. Составы легко вводятся в разнообразных лекарственных формах, таких как описанные выше растворы для инъекций, но также могут использоваться капсулы для высвобождения лекарственного средства и т.п.

В случае парентерального введения, например, в водном растворе раствор должен быть при необходимости соответствующим образом забуферен, а жидкий разбавитель должен быть сначала сделан изотоническим с помощью достаточного количества солевого раствора или глюкозы. Жидкие композиции могут содержать водные растворы с органическими соразтворителями и без них, водные или масляные суспензии, эмульсии с пищевыми маслами, липосомы или наноэмульсию, а также аналогичные фармацевтические носители. Эти конкретные водные растворы особо применимы для транстимпанального, внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения.

Поскольку вязкость состава раствора для транстимпанального введения составляет от 5000 до 25000 мПа·с (миллипаскаль-секунда), предпочтительно от 15000 до 20000 мПа·с, достигается более длительный период введения действующего начала во внутреннее ухо. Соответственно, стерильные водные среды, которые могут применяться в настоящем изобретении, известны специалистам в данной области. Например, одна дозу может растворяться в 1 мл изотонического раствора NaCl и добавляться в 1000 мл жидкости для подкожной инфузии или вводиться путем инъекции в предлагаемом месте инфузии. В зависимости от состояния подлежащего лечению субъекта, путей введения, используемого соединения будет неизбежно происходить некоторое колебание дозы, pH (предпочтительно в пределах от около 5 до 9) и состава.

Лицо, отвечающее за введение, в любом случае определяет соответствующую дозу для отдельного субъекта. Соединения согласно изобретению могут включаться в состав терапевтической смеси в количестве от около 0,1 до 10000 мг, предпочтительно от около 0,2 до 1000 мг, более предпочтительно от около 0,3 до 100 мг на дозу или около этого. Также может вводиться множество доз.

вие, хроническое шумовое воздействие, старение, болезни (включая без ограничения высокое кровяное давление и диабет), ототоксические препараты, травмы головы, опухоли, контузия, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, идиопатические причины, вирусные или бактериальные инфекции.

Другим предметом изобретения является способ ингибирования воспаления в ухе (включая без ограничения воспаление во внутреннем ухе, среднем ухе, улитке и/или преддверии) у нуждающегося в этом субъекта, включающий или состоящий во введении субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

В одном из вариантов осуществления способ согласно изобретению предназначен для предотвращения воспаления в ухе (включая без ограничения воспаление во внутреннем ухе, среднем ухе, улитке и/или в преддверии). В другом варианте осуществления способ согласно изобретению предназначен для облегчения симптома воспаления в ухе (включая без ограничения воспаление во внутреннем ухе, среднем ухе, улитке и/или в преддверии) или для лечения воспаления в ухе (включая без ограничения воспаление во внутреннем ухе, среднем ухе, улитке и/или преддверии).

В одном из вариантов осуществления способ включает или состоит во введении субъекту терапевтически эффективного количества (+)-азасетрона в форме его свободного основания или фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (в частности, безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона, малата (+)-азасетрона или их смеси).

Способы согласно изобретению предпочтительно включают или состоят во введении субъекту безилата (+)-азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или малата (+)-азасетрона.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан набор из трех графиков, сравнивающих концентрацию (нМ) рацемического азасетрона и двух энантиомеров азасетрона в перилимфе, внутреннем ухе и плазме периферической крови (плазме крови из хвостовой вены) после перорального введения в конечный момент времени. Лечебные группы разделены на подгруппы согласно среднему показателю на момент времени (+/- SE);

на фиг. 2 - график, сравнивающий воздействия рацемического азасетрона и двух энантиомеров азасетрона на сдвиги пороговых ответов слухового отдела ствола мозга (ABR) на модели нейросенсорной тугоухости (SSNHL);

на фиг. 3 - набор из двух графиков, иллюстрирующих воздействие (+) энантиомера азасетрона в различных дозах на сдвиги пороговых ответов слухового отдела ствола (ABR) и отоакустическую эмиссию на частоте продукта искажения (DPOAE) на модели SSNHL. Статистический анализ проводился с использованием двухстороннего дисперсионного анализа (ANOVA) (лечебная группа, частота стимуляции) методом апостериорного теста Холма-Сайдака в сравнении с контрольными группами. Значение $P < 0,05$ являлось статистически значимым;

на фиг. 4 - набор из двух графиков, иллюстрирующих эффект лечения акустической травмы рацематом азасетрона путем перорального введения;

на фиг. 5 - набор из двух графиков, иллюстрирующих сдвиги (A) пороговых ответов слухового отдела ствола (ABR) и потерю (B) амплитуды отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (DPOAE) после инфузии цисплатина через 14 дней лечения путем перорального введения плацебо ($n = 4$) или 26,4 мг/кг безилата (+)-азасетрона ($n = 5$);

на фиг. 6 - график, иллюстрирующий выживаемость наружных волосковых клеток улитки после инфузии цисплатина через 14 дней лечения путем перорального введения плацебо ($n = 4$) или 26,4 мг/кг безилата (+)-азасетрона ($n = 5$);

на фиг. 7 - набор из двух графиков, иллюстрирующих сдвиги (A) пороговых ответов слухового отдела ствола (ABR) и потерю (B) амплитуды отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (DPOAE) после инфузии цисплатина через 14 дней лечения путем перорального введения плацебо ($n = 6$), 6,6 мг/кг безилата (+)-азасетрона ($n = 7$) или 13,2 мг/кг безилата (+)-азасетрона ($n = 5$);

на фиг. 8 - график, иллюстрирующий выживаемость наружных волосковых клеток улитки после инфузии цисплатина через 14 дней лечения путем перорального введения плацебо ($n = 5$), 6,6 мг/кг безилата (+)-азасетрона ($n = 5$) или 13,2 мг/кг безилата (+)-азасетрона ($n = 5$);

на фиг. 9 - набор из двух графиков, иллюстрирующих воздействие безилата (+)-азасетрона (5,6 мг/кг; $n = 16$) в сравнении с плацебо ($n = 18$) на одностороннюю вестибулярную дисфункцию, вызванную интратимпанальной инъекцией каиновой кислоты, с течением времени (в часах); A - спонтанный нистагм. B - отклонение угла крена.

Примеры

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами.

Пример 1. Исследование фармакокинетики.

Материал и методы.

Подопытные животные, использованные в исследовании.

В исследовании использовали 72 самцов крыс линии Wistar, предоставленных 28 января 2016 года лабораторией Janvier (Ле Женес-Сент-Иль). Они были разделены на 3 группы по 24 животных в каждой из расчета по одной группе на тестируемый продукт. Каждая группа была разделена на 7 подгрупп в со-

ответствии с 6 конечными моментами времени.

72 крысам линии Wistar перорально ввели разовую дозу тестируемого продукта, а именно, гидрохлорида рацемического азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона или гидрохлорида (-)-азасетрона, и умертвили их в различные моменты времени с целью оценки воздействия тестируемого продукта на внутреннее ухо, перилимфу и плазму.

Группа, получавшая рацемический азасетрон: 24 самца крыс линии Wistar, по 4 крысы на каждый момент времени; 10 мг/кг гидрохлорида азасетрона, растворенного в 0,9% NaCl перорально из расчета 5 мл/кг;

группа, получавшая азасетрон (+): 24 самца крыс линии Wistar, по 4 крысы на каждый момент времени; 10 мг/кг гидрохлорида (+)-азасетрона, растворенного в 0,9% NaCl перорально из расчета 5 мл/кг;

группа, получавшая азасетрон (-): 24 самца крыс линии Wistar, по 4 крысы на каждый момент времени; 10 мг/кг гидрохлорида (-)-азасетрона, растворенного в 0,9% NaCl перорально из расчета 5 мл/кг;

Для каждого тестируемого продукта было установлено 6 конечных моментов времени. В моменты времени 15/30/60/120/240/480 мин после введения брали образец плазмы периферической крови из хвостовой вены. Животных умертвили путем внутривенного введения 160 мг/мл раствора пентобарбитала из расчета по 0,25 мл на животное. После умерщвления были взяты образцы крови из сердечной мышцы и извлечены оба костных пузыря (левый и правый) барабанной кости.

Подготовка проб для биоаналитики.

Образцы перилимфы и внутреннего уха.

Хотя были извлечены оба костных пузыря (левый и правый) барабанной кости, для анализа перилимфы и внутреннего уха использовался только левый костный пузырь. Правый костный пузырь хранили при температуре -20°C для использования в будущем, когда это потребует. Правый костный пузырь животных с идентификационными номерами 1 и 4 использовали для отбора проб перилимфы и внутреннего уха.

Рассекли свежее извлеченный левый костный пузырь. Вкратце, вскрыли костный пузырь через слуховое отверстие, чтобы обнажить окружающую улитку кость, после чего с помощью щипцов удалили кончик кости, и вставили наконечник пипетки объемом 10 мкл, чтобы извлечь перилимфу.

После обнажения кончика улитки извлекли из костного пузыря 2 мкл перилимфы (жидкости). Довели объем перилимфы 10 мкл путем добавления 8 мкл воды, а затем экстрагировали путем добавления 30 мкл ацетонитрила. После этого центрифугировали образцы и перенесли супернатант в стеклянную пробирку, рассчитанную на автоматический пробоотборник ВЭЖХ-МС.

После извлечения перилимфы с помощью тонких пинцетов удалили кости внутреннего уха и компоненты улитки и поместили в тарированную пробирку Eppendorf. Взвесили собранный материал, довели его объем до 10 мг путем добавления воды, и поместили на лед до экстрагирования. Добавили 30 мкл ацетонитрила, и инкубировали пробирки в ультразвуковой ванне, после чего центрифугировали их, и перенесли супернатант в стеклянный флакон, рассчитанный на автоматический пробоотборник ВЭЖХ-МС. В процессе удаления костей внутреннего уха их точно распределяли в среде и ломали щипцами. (Из-за очень малого объема ткани и ее тонкой структуры, раздельное измельчение считается рискованным ввиду потенциальных потерь в пробирке и среде. Поскольку материал является очень мелким по своей природе, а частицы кости небольшими, их поверхность контакта к со средой является очень малой. Отсутствие жира и инкубация в растворителе предназначены для обеспечения достаточной растворимости действующего ингредиента).

Ацетонитрил, используемый при получении образца для биоанализа, соответствовал внутрифирменному стандарту для анализа методом ВЭЖХ-МС.

Плазма крови из хвостовой вены.

Добавили в каждый образец плазмы объемом 10 мкл по 30 мкл ацетонитрила согласно внутрифирменному стандарту. После добавления ацетонитрила перемешали образцы в вихревой мешалке и дополнительно центрифугировали. Перенесли супернатант в стеклянный флакон, рассчитанный на автоматический пробоотборник ВЭЖХ-МС.

Плазма крови из сердечной мышцы.

Хранили образцы плазмы крови из сердечной мышцы при -20°C для необязательного анализа в будущем, когда это потребует.

Аппаратура ЖХ-МС/МС.

В качестве системы ЖХ использовали жидкостный хроматограф Agilent 1260, оснащенный двухканальным насосом и колоночным термостатом, а также автоматическим пробоотборником PAL HTS-xt. Он был связан с (тройным квадрупольным) прибором AB SCIEX TRIPLE QUADTM 4500 с интерфейсом ESI и встроенным переключающим клапаном (для масс-спектрометрического анализа). Была создана система сбора и управления данными с использованием программного обеспечения Analyst компании Applied Biosystems Inc.

Тестируемый продукт гидрохлорид азасетрона, использовавшийся для построения калибровочной кривой, был предоставлен спонсором. Вода и ацетонитрил отвечали требованиям чистоты для ВЭЖХ. Все остальные растворители и химикаты соответствовали требованиям чистоты для анализа или превос-

ходили их.

Результаты.

Кинетика плазмы и распределение азасетрона во внутреннем ухе после введения разовой пероральной дозы рацемического азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона и гидрохлорида (-)-азасетрона крысам линии Wistar.

Это исследование проводилось с целью сравнения воздействия азасетрона после введения разовой пероральной дозы (10 мг/кг) рацемического гидрохлорида азасетрона, гидрохлорида (+)-азасетрона и гидрохлорида (-)-азасетрона. Определили концентрацию тестируемых продуктов в образцах внутреннего уха путем ВЭЖХ-МС и выразили в количественной форме путем сравнения с калибровочной кривой известной концентрации (табл. 1).

Таблица 1. Концентрация (нг азасетрона в форме свободного основания/г ткани) рацемического азасетрона, (+)-азасетрона и (-)-азасетрона в ткани внутреннего уха в конечный момент времени.

Лечебные группы разделены на подгруппы согласно среднему показателю на момент времени плюс/минус стандартная ошибка (SE)

Лечение	Доза (мг/кг)	Путь	Время	Средний показатель	Стандартная ошибка
				Внутреннее ухо (нг/г)	Внутреннее ухо (нг/г)
Рацемический азасетрон	10	перорально	15	25	13
			30	61	13
			60	63	3
			120	35	9
			240	37	2
			480	7	2
(+)-азасетрон	10	перорально	15	57	29
			30	86	50
			60	93	34
			120	79	21
			240	52	8
			480	6	0
(-)-азасетрон	10	перорально	15	29	15
			30	27	16
			60	8	1
			120	46	11
			240	21	6
			480	3	1

Концентрация рацемического азасетрона и двух энантиомеров гидрохлорида азасетрона в перилимфе, внутреннем ухе и плазме периферической крови представлена на фиг. 1 и в табл. 2.

Таблица 2. Площадь под кривой (нМ мин) фармакокинетики азасетрона в форме свободного основания

Лечение	Доза (мг/кг)	Путь	Время	Площадь под кривой (нМ мин)		
				Площадь под кривой (нМ мин) для перилимфы	Площадь под кривой (нМ мин) для внутреннего уха	Площадь под кривой (нМ мин) для плазмы крови из хвостовой вены
Рацемический азасетрон	10	перорально	15	1099	712	10078
			30	1965	2019	15807
			60	2729	5319	18556

			120	3811	8394	22450
			240	7026	12260	45507
			480	9243	14889	64797
Общая площадь под кривой				25873	43592	177194
(+) -азасетрон	10	перорально	15	1161	1225	5897
			30	1783	3059	11548
			60	3102	7643	21012
			120	7719	14739	37299
			240	13642	22527	66332
			480	13504	19844	68681
Общая площадь под кривой				40910	69036	210768
(-) -азасетрон	10	перорально	15	304	614	1217
			30	613	1189	2037
			60	898	1484	3092
			120	2179	4631	10183
			240	4482	11560	24941
			480	3425	8351	23978
Общая площадь под кривой				11901	27829	65448

В результате введения разовой эквивалентной пероральной дозы каждого соединения наблюдалось большее воздействие (общая площадь под кривой) (+)-азасетрона в перилимфе, внутреннем ухе и плазме, чем рацемического азасетрона или (-)-азасетрона.

Пример 2. Воздействие безилата (+)-азасетрона на вызванную шумом тугоухость.

Материал и методы.

Животные.

Все эксперименты проводились с использованием 7-недельных самцов крыс линии Wistar (CERJ, Ле Женес, Франция) в соответствии с правилами Министерства сельского хозяйства Франции и Директивой 86/609/ЕЕС, OJL 358 Совета Европейского Сообщества. Крысы получали стандартный рацион дитетой по желанию и содержались в условиях 12-часового цикла чередования света и темноты.

Аудиометрия.

На протяжении всего эксперимента регистрировали ответы слухового отдела ствола мозга (ABR) и отоакустические эмиссии на частоте продукта искажения (DPOAE) с использованием Auditory Workstation RZ6 (производства компании Tucker-Davis Technologies, Алачуа, штат Флорида, США) у животных, получивших глубокую анестезию с использованием 90 мг/кг кетамина и 10 мг/кг ксилазина и помещенных на нагретую до 35°C грелку-подушку с рециркуляцией внутри звукоизолирующей камеры (Med Associates Inc., Сейнт Олбанс, штат Вермонт, США).

Для регистрации ABR подкожно ввели три игольчатых электрода из нержавеющей стали в темя, правый сосцевидный отросток правую заднюю ногу каждого животного. Подавали в правое ухо короткие тональные сигналы (длительностью 5 мс со скоростью 21/с) на частотах 8, 16 и 24 кГц с помощью калиброванного динамика MF-1 в конфигурации с замкнутым полем (Tucker-Davis Technologies, Алачуа, штат Флорида, США) с затухающей интенсивностью до тех пор, пока не стало невозможным зарегистрировать воспроизводимый ответ. Усреднили ответы на 1000 акустических стимулов вблизи порога ABR с шагом 5 дБ. Ответы подвергли низкочастотной фильтрации на частоте 3 кГц.

Регистрировали DPOAE с использованием микрофона ER10B+ Low Noise DPOAE (Etymotic Research, Inc., Элкс-Гроув-Виллидж, штат Иллинойс, США) и доставкой акустических стимулов двумя калиброванными громкоговорителями MF-1 в конфигурации с замкнутым полем (Tucker-Davis Technologies, Алачуа, штат Флорида, США). Регистрировали DPOAE при фиксированных уровнях стимулов ($L1 = L2$ = уровень звукового давления 70 дБ) и соотношении $f2/f1$, равном 1,2. Ответы регистрировались на частотах 4, 8, 16, 24 и 32 кГц.

Акустическая травма.

Подвергли животных воздействию шума 120 дБ октавной полосы частот (8-16 кГц) в течение 2 ч в группах по 4 крысы, помещенных в отдельные отсеки изготовленной на заказ круглой клетки, размещенной на платформе диаметром 30 см, вращающейся со скоростью 3 оборота в минуту (Aquila Innovation, Вальбонн, Франция). Калиброванный шум октавной полосы частот, создаваемый программным обеспечением RZ6 SigGen, дополнительно усиливался мостовым усилителем Crown D-75 (Crown Audio, Elkhart, IN, США) и доставлялся четырьмя компрессионными высокочастотными динамиками Beuma CP16 (Acustica Beuma SL, Moncada, Valencia, Испания), расположенными в 39 см над вращающейся платформой и в 10 см от ее центра.

Результаты.

Сравнительное воздействие внутрибрюшинного введения ацететрана, (+)-азасетрона и (-)-азасетрона на заболевание уха.

Оценили способность рацемического гидрохлорида азасетрона и двух энантиомеров гидрохлорида

азасетрона уменьшать SSNHL после акустической травмы путем рандомизированного, плацебо-контролируемого испытания на 7-недельных самцах крыс линии Wistar. Крыс методом рандомизации распределили по группам, получавшим 4,22 мг/кг рацемического азасетрона, двух энантиомеров азасетрона или плацебо (физиологического раствора) путем внутрибрюшинной инъекции сразу после акустической травмы с последующим ежедневным введением в течение 14 дней. За два дня до акустической травмы у каждого животного регистрировались исходные аудиометрические показания с использованием ответа слухового отдела ствола мозга (ABR) (на частотах 8, 16 и 24 кГц). Животных в течение 2 ч подвергали воздействию шума 120 дБ октавной полосы частот (8-16 кГц), чтобы вызвать акустическую травму.

Результаты сдвига слухового порога приведены на фиг. 2.

Данные показывают, что (+) энантиомер уменьшал сдвиги порога ABR в большей степени, чем рацемический азасетрон или (-)-энантиомер на тестируемых частотах при сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо.

Посттравматический защитный эффект перорального введения (+)-азасетрона.

Оценили способность энантиомера гидрохлорида (+)-азасетрона уменьшать SSNHL после акустической травмы путем рандомизированного, плацебо-контролируемого испытания на 7-недельных самцах крыс линии Wistar. Крыс методом рандомизации распределили по группам, получавшим 5, 10 или 20 мг/кг энантиомера гидрохлорида (+)-азасетрона или плацебо (физиологический солевой раствор) через пероральный желудочный зонд сразу после акустической травмы с последующим ежедневным введением в течение 14 дней. За два дня до акустической травмы у каждого животного регистрировались исходные аудиометрические показания с использованием ответа слухового отдела ствола мозга (ABR) (на частотах 8, 16 и 24 кГц) и отоакустические эмиссии на частоте продукта искажения (DPOAE) (на частотах 4, 8, 16, 24 и 32 кГц). Через 14 дней была проведена посттравматическая аудиометрия.

Результаты сдвига слухового порога приведены на фиг. 3.

Данные показывают, что (+) энантиомера в дозе 10 и 20 мг/кг значительно уменьшал сдвиги порога ABR в среднем на 35,1 и 30,5% соответственно, от момента регистрации исходных показаний до 14-го дня с улучшением слуха в среднем на 22,3 и 19,4 дБ соответственно. По сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо, (+)-энантиомер в дозе 10 и 20 мг/кг продемонстрировал лечебный эффект ослабления тугоухости (в среднем) от умеренно тяжелой (56-70 дБ) до легкой/умеренной (26-40 дБ/41-55 дБ) согласно критериям Американской ассоциации по изучению речи, языка и слуха (ASLHA, от английского - American Speech Language Hearing Association) (ASLHA, 2015).

Оценили отоакустические эмиссии, чтобы лучше понять воздействие (+) энантиомера на тугоухость. Использовали животных, участвовавших в исследовании акустической травмы, чтобы оценить отоакустические эмиссии после введения 5, 10 или 20 мг/кг (+) энантиомера.

(+) энантиомер (20 мг/кг) значительно уменьшал потерю амплитуды DPOAE от момента регистрации исходных показаний до 14-го дня в среднем на 51,2%, что указывает на значительное уменьшение потери наружных волосковых клеток в улитке (фиг. 3).

Эффект перорального введения рацемического азасетрона.

Также оценили способность рацемического гидрохлорида азасетрона уменьшать SSNHL после акустической травмы при пероральном введении. Через пероральный желудочный зонд ввели крысам 10 мг/кг азасетрона или плацебо (физиологического раствора) сразу после акустической травмы (согласно описанному выше протоколу) с последующим ежедневным введением в течение 14 дней.

У рацемического гидрохлорида азасетрона наблюдалась небольшая тенденция к защитному эффекту за счет воздействия на сдвиги порога ABR и потерю амплитуды DPOAE (фиг. 4), но в отличие от аналогичной дозы (+)-азасетрона (фиг. 3), она не достигала статистической значимости.

Пример 3. Воздействие безилата (+)-азасетрона на вызванную ототоксичностью цисплатина тугоухость.

Оценили защитный эффект безилата (+)-азасетрона в отношении вызванной ототоксичностью цисплатина тугоухости путем оценки воздействия на сдвиги порога ABR и потерю амплитуды DPOAE после медленной внутривенной инфузии цисплатина самцам крыс линии Wistar (8 мг/кг цисплатина в течение 30 мин). После регистрации исходных показаний аудиометрии крысам случайным образом назначили лечение путем ежедневного введения плацебо или безилата (+)-азасетрона в течение 14 дней через 15 мин после введения цисплатина. На 14-й день (D14) оценили сдвиги порога ABR и потерю амплитуды DPOAE.

На начальном этапе исследования разделили животных на 2 группы: группу, получавшую плацебо (n = 4), и группу, получавшую 26,4 мг/кг безилата (+)-азасетрона (что соответствует 18,2 мг/кг (+)-азасетрона в форме свободного основания, n = 5), в обоих случаях через желудочный зонд в течение в общей сложности 14 дней. Через два дня после регистрации исходных показаний аудиометрии (измерения ABR и DPOAE) в обеих группах была начата пероральная терапия через 15 мин после инфузии 8 мг/кг цисплатина в течение 30 мин при анестезии изофлураном. На D14 измерили ABR и DPOAE с целью оценки сдвигов порога ABR и потери амплитуды DPOAE относительно исходных показаний, а височные кости каждого животного были впоследствии сохранены для целей гистологии путем фиксации в

параформальдегиде (фиг. 5).

В результате ежедневного перорального введения дозы 26,4 мг/кг после введения цисплатина значительно уменьшились как сдвиги порога ABR (~10-23 дБ, на 79%) (фиг. 5А), так и потеря амплитуды DPOAE (~3,5-15 дБ, на 78%) (фиг. 5В) на D14 по сравнению с группой, получавшей плацебо.

В последующем исследовании с использованием более низких доз безилата (+)-азасетрона животных разделили на 3 группы: группу, получавшую плацебо (n = 6), группу, получавшую 6,6 мг/кг безилата (+)-азасетрон (что соответствует 5 мг/кг (+)-азасетрона в форме свободного основания, n = 7) и, группу, получавшую 13,2 мг/кг безилата (+)-азасетрона (что соответствует 10 мг/кг (+)-азасетрона в форме свободного основания, n = 5), в обоих случаях через желудочный зонд в течение в общей сложности 14 дней. Через два дня после регистрации исходных показаний аудиометрии (измерения ABR и DPOAE) в обеих группах была начата пероральная терапия через 15 мин после инфузии 8 мг/кг цисплатина в течение 30 мин при анестезии изофлураном. На D14 измерили ABR и DPOAE с целью оценки сдвигов порога ABR и потери амплитуды DPOAE относительно исходных показаний (фиг. 7).

Сдвиги порога ABR значительно уменьшились в результате ежедневного перорального введения безилата (+)-азасетрона как в дозе 6,6 мг/кг (~23-29 дБ, на 65%), так и в дозе 13,2 мг/кг (22-29 дБ, на 73%) по сравнению с плацебо (фиг. 7А), а уменьшение потери амплитуды DPOAE в результате введения безилата (+)-азасетрона в дозе 6,6 мг/кг также достигло статистической значимости (1,5-19 дБ, на 78%) (фиг. 7В).

Чтобы оценить воздействие (+)-азасетрона на выживаемость наружных волосковых клеток (НВК) после введения цисплатина в отоксической дозе, были построены кохлеограммы выживших НВК из тотального препарата зафиксированных улиток. У животных, получавших плацебо, через 14 дней после введения цисплатина среднее число выживших НВК на сегмент толщиной 200 мкм значительно уменьшилось, начиная с расстояния 40-60% от вершины, и упало до ~10 клеток или менее в базальном завитке. Число выживших НВК было значительно большим у животных, в течение 14 дней получавших (+)-азасетрон (p < 0,001, фиг. 6 и 8), и, хотя у них по-прежнему наблюдалась потеря волосковых клеток, она была более постепенной в медиальных и базальных завитках с сохранением до 11 раз большего числа НВК в базальном завитке улитки, где апоптотический эффект являлся наиболее заметным.

Эти данные подтверждают способность безилата (+)-азасетрона приносить значительную пользу в качестве средства против вызванной цисплатином ототоксичности, что продемонстрировано с использованием аудиометрии функциональных показателей слуха (уменьшение сдвига порога ABR, уменьшение потери амплитуды DPOAE), соответствующих признанным клиническим исходам (тональные аудиограммы, отоакустические излучения), и подтверждается гистологическими данными улучшенной выживаемости наружных сенсорных волосковых клеток на кохлеограммах, построенных с использованием зафиксированных образцов тканей.

Пример 4. Воздействие безилата (+)-азасетрона на вестибулярную дисфункцию.

Оценили способность безилата (+)-азасетрона защищать от поражений периферической вестибулярной системы с использованием модели периферического поражения эксайтотоксичной каиновой кислотой. После односторонней транстимпанальной инъекции эксайтотоксичной каиновой кислоты, приводящей к набуханию, ретракции и расщеплению синапсов между вестибулярными сенсорными волосковыми клетками и первичными афферентными нейронами, осуществили регистрацию исходных показаний спонтанного нистагма (патологических движений глаз, вызванных дефицитом вестибуло-окулярного рефлекса) и постуральных отклонений перед распределением методом рандомизации по лечебным группам. Ежедневно осуществляли регистрацию показаний в течение 3 дней, а затем снова на D6 и D13 после вызванного поражения.

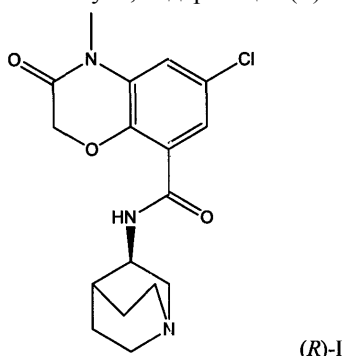
После вызванного поражения и регистрации исходных показателей в момент t = 1h, самкам линии Long-Evans методом рандомизации было назначено введение внутрибрюшинных инъекций плацебо (n = 18) или 5,6 мг/кг безилата (+)-азасетрона ежедневно в течение 3 дней (t = 1/24/25h). Осуществили повторную регистрацию спонтанного нистагма и постуральных отклонений в моменты 2/4/6/24/25/48/49 часов и D6/D13 после первоначально вызванного поражения (фиг. 9).

Безилат (+)-азасетрона уже после первого введения значительно улучшал спонтанный нистагм после эксайтотоксического поражения периферической вестибулярной системы (p = 0,048, улучшение на 6-48%), в особенности, на ранней стадии до центральной компенсации дефицита вестибуло-окулярного рефлекса. Наблюдалось значимое раннее, также продолжительное лечебное воздействие введения безилата (+)-азасетрона (p < 0,001, улучшение на 30-62%) на уменьшение отклонения угла крена (постурального наклона головы) после эксайтотоксического поражения периферической вестибулярной системы.

Эти данные демонстрируют пользу лечения безилатом (+)-азасетрона с целью уменьшения вызванных поражением дефектов периферической вестибулярной системы внутреннего уха.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для лечения заболевания уха, содержащая (+)-азасетрон формулы (R)-I



или его фармацевтически приемлемую соль,
и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, где указанное заболевание уха является вестибулярным нарушением или нейросенсорной потерей слуха.

2. Композиция по п.1, которая содержит смесь (+)-азасетрона формулы (R)-I и (-)-азасетрона или их фармацевтически приемлемых солей, по крайней мере, в весовом соотношении 90:10.

3. Композиция по п.1 или 2, в которой фармацевтически приемлемая соль выбрана из безилата (+)-азасетрона, малата (+)-азасетрона и гидрохлорида (+)-азасетрона.

4. Композиция по любому одному из пп.1-3, которая содержит от около 0.01 мг до около 100 мг (+)-азасетрона формулы (R)-I или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Композиция по любому одному из пп.1-4, где нейросенсорная потеря слуха вызвана ототоксическими соединениями, индуцирующими потерю слуха.

6. Композиция по п.5, где ототоксическим соединением является платина.

7. Композиция по п.6, где соединением платины является цисплатин.

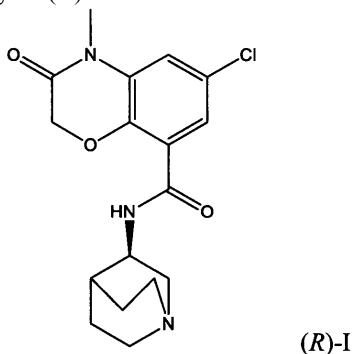
8. Композиция по любому одному из пп.1-4, где нейросенсорная потеря слуха является внезапной нейросенсорной потерей слуха или вызванной шумом потерей слуха.

9. Композиция по любому одному из пп.1-4, где вестибулярным нарушением является связанное с поражением внутреннего уха и/или вестибулярного нерва вестибулярное нарушение.

10. Композиция по любому одному из пп.1-9, представляющая собой композицию с немедленным высвобождением или композицию с замедленным высвобождением.

11. Композиция по любому одному из пп.1-9, представляющая собой диспергируемую в полости рта композицию.

12. Способ лечения заболевания уха у субъекта, предусматривающий введение субъекту композиции, содержащей (+)-азасетрон формулы (R)-I



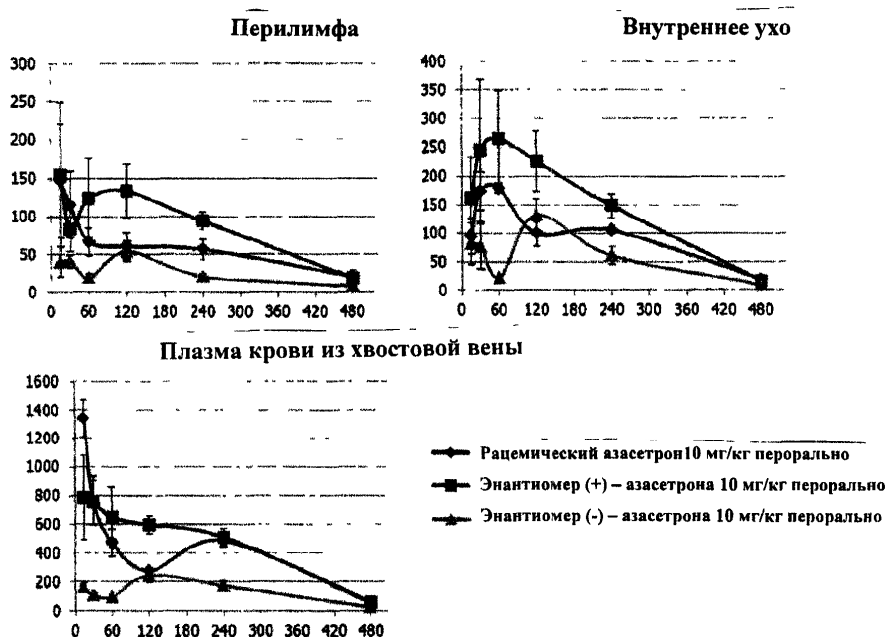
или его фармацевтически приемлемую соль;
и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент,
где указанное заболевание уха является вестибулярным нарушением или нейросенсорной потерей слуха.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что композиция содержит смесь (+)-азасетрона формулы (R)-I и (-)-азасетрона или их фармацевтически приемлемых солей, по крайней мере, в весовом соотношении 90:10.

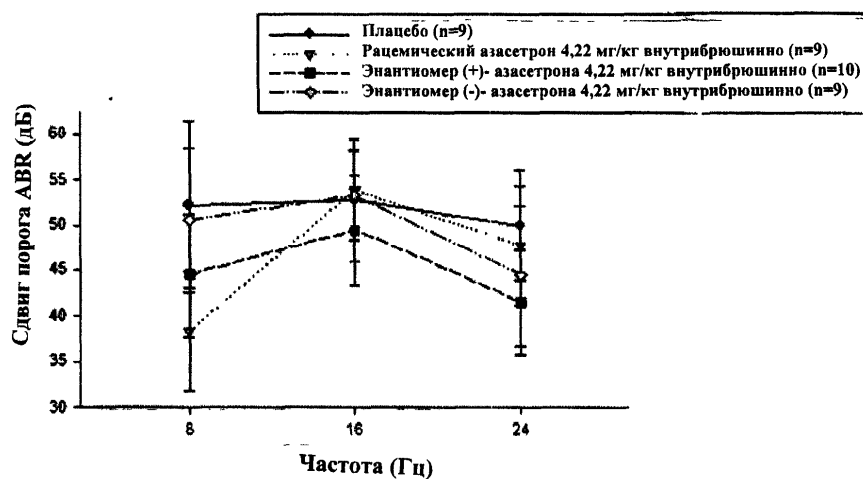
14. Способ по п.12 или 13, отличающийся тем, что эффективное количество азасетрона формулы (R)-I или его фармацевтически приемлемой соли вводят в дозе от около 0,05 мг/кг веса до около 5 мг/кг веса в день.

15. Способ по любому одному из пп.12-14, где композицию вводят системно или местно, предпочтительно системно, более предпочтительно перорально.

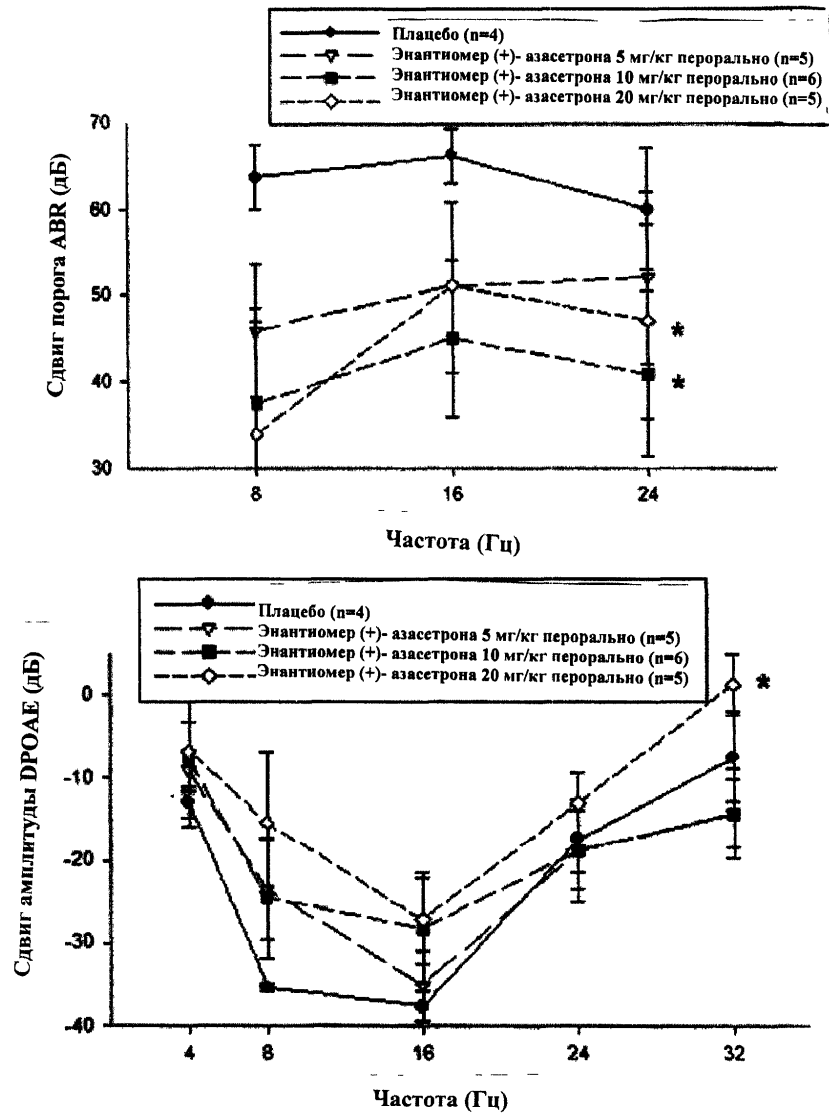
16. Способ по любому одному из пп.12-15, отличающийся тем, что у субъекта диагностирован рак.
17. Способ по п.16, отличающийся тем, что субъект, у которого диагностирован рак, ожидает получения или получает химиотерапию на основе платины, предпочтительно цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина или их сочетания.
18. Способ по п.17, отличающийся тем, что композицию вводят до, во время и/или после химиотерапии на основе платины, предпочтительно химиотерапии на основе цисплатина, карбоплатина или оксалиплатина или их сочетания.
19. Способ по любому одному из пп.12-18, отличающийся тем, что нейросенсорная потеря слуха вызвана ототоксическими соединениями, индуцирующими потерю слуха.
20. Способ по любому одному из пп.12-15, отличающийся тем, что нейросенсорная потеря слуха является внезапной нейросенсорной потерей слуха или вызванной шумом потерей слуха.



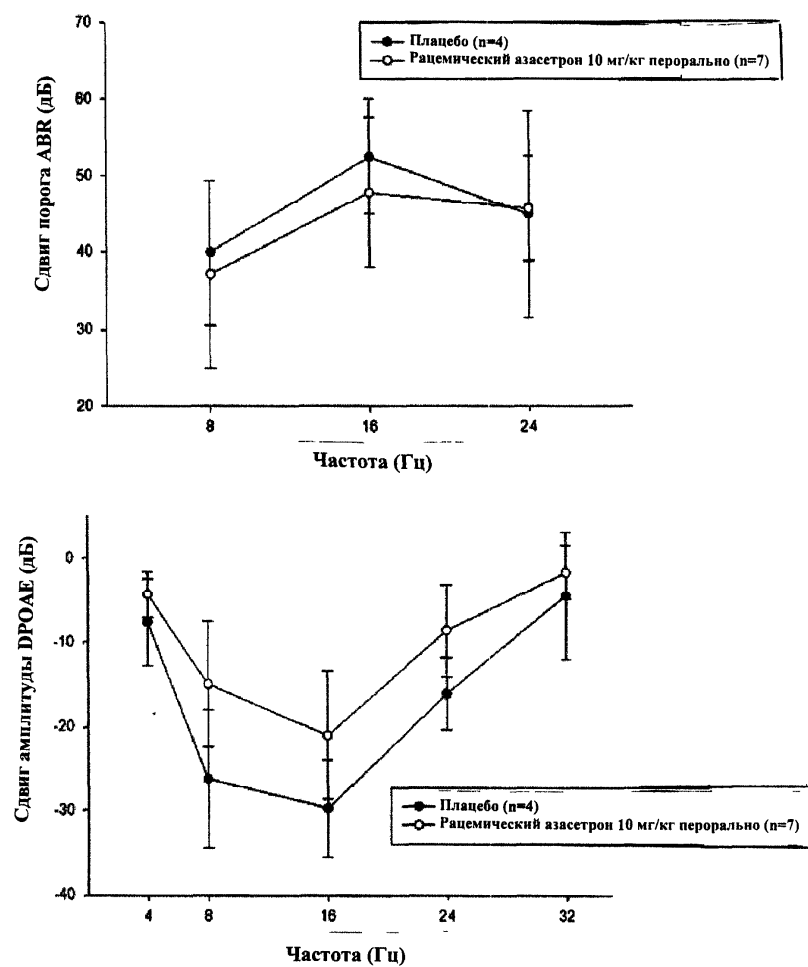
Фиг. 1



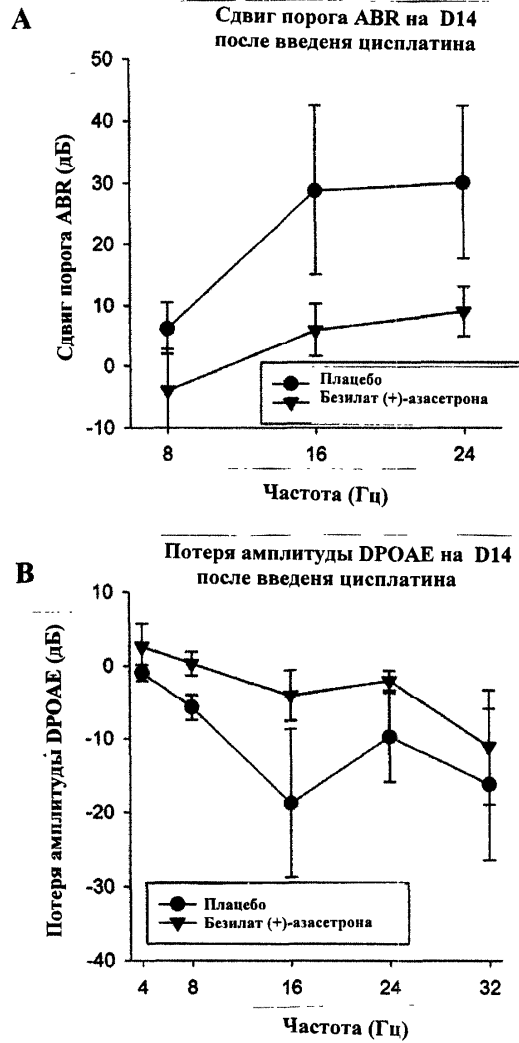
Фиг. 2



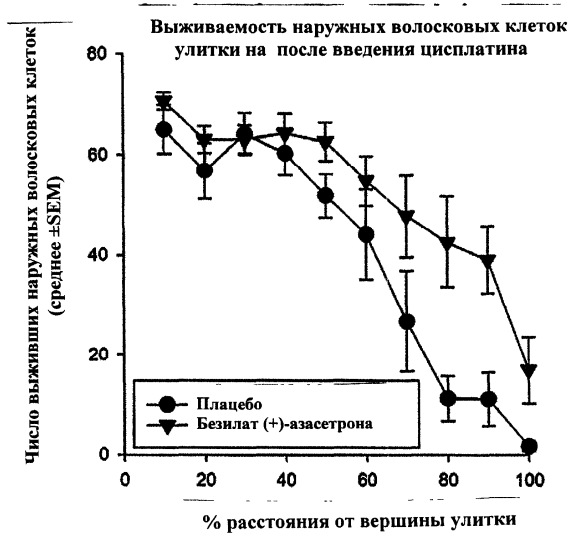
Фиг. 3



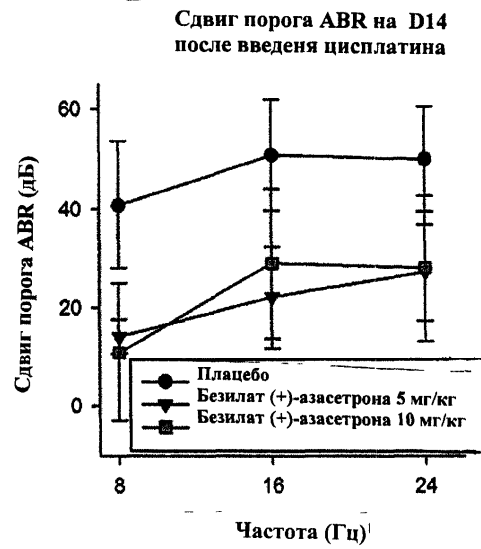
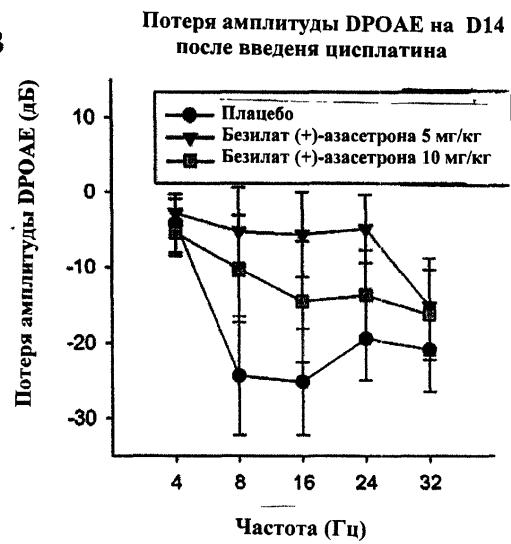
Фиг. 4



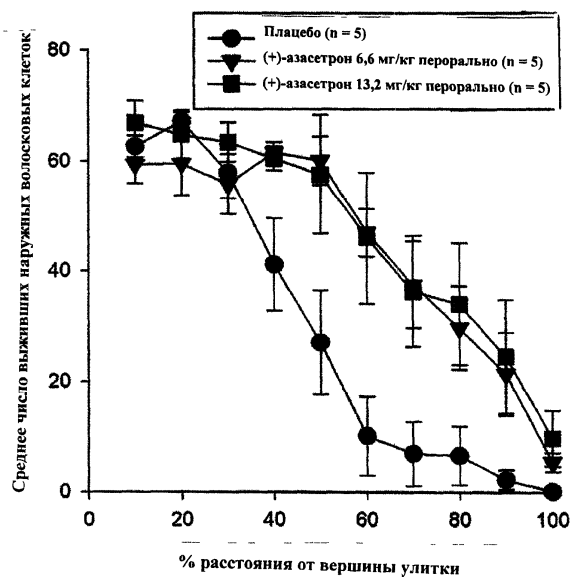
Фиг. 5



Фиг. 6

A**B**

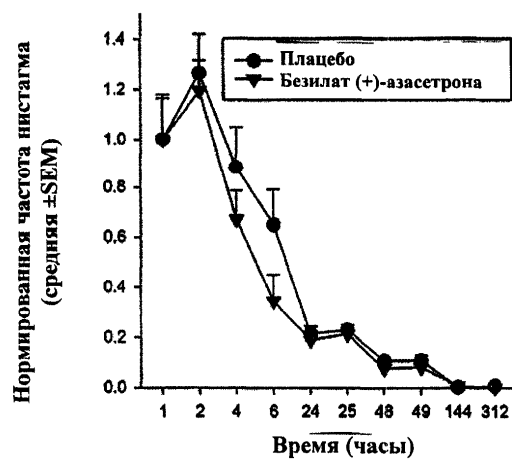
Фиг. 7



Фиг. 8

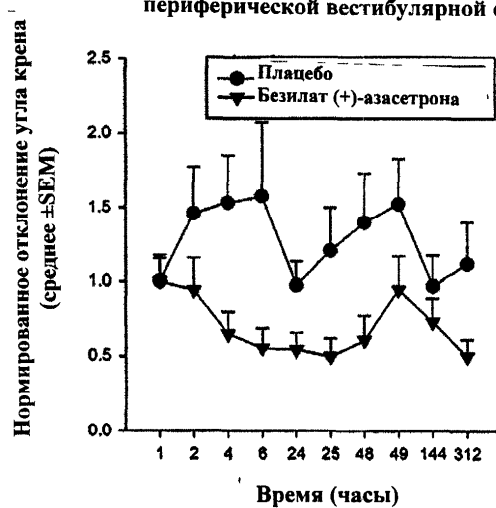
А

Спонтанный нистагм после
эксайтотоксического поражения
периферической вестибулярной системы



В

Отклонение угла крена (наклона головы)
после эксайтотоксического поражения
периферической вестибулярной системы



Фиг. 9



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2