

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041030**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.30

(21) Номер заявки
202092763

(22) Дата подачи заявки
2019.05.22

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ БИСАМИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И
ЖИВОТНЫХ**

(31) **2018119193**

(32) **2018.05.24**

(33) **RU**

(43) **2021.03.17**

(86) **PCT/RU2019/050066**

(87) **WO 2019/226082 2019.11.28**

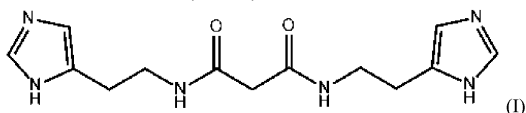
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ФАРМИНТЕРПРАЙС
АЛЛЕРДЖИ" (RU)**

(56) **WO-A1-2014168523
RU-C1-2287524**

(72) Изобретатель:
**Небольсин Владимир Евгеньевич
(RU)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение касается терапии заболеваний, связанных с активностью гистаминовых рецепторов, в частности для терапии аллергических заболеваний, предпочтительно терапии круглогодичного и персистирующего аллергического ринита, зуда, а также ряда других заболеваний, связанных с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа посредством применения соединения N,N'-бис(2-(1H-имидазол-5-ил)этил)малонамида 1



Также изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества указанному субъекту соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата. Заболевания включают зуд и круглогодичный или персистирующий аллергический ринит.

B1**041030****041030****B1**

Область техники

Изобретение относится к химии органических соединений, фармакологии и медицине и касается терапии заболеваний, связанных с избыточной активацией гистаминовых рецепторов, в частности для терапии зуда и аллергических заболеваний, предпочтительно терапии круглогодичного и персистирующего аллергического ринита посредством применения соединения, обладающего эффективностью в подавлении активности гистаминовых рецепторов третьего НЗ и четвертого Н4 типа, вовлеченных, в частности, в процессы вазодилатации, развития отека и воспаления в назальной полости и возникновения болевой симптоматики.

Уровень техники

Рецепторы гистамина представляют собой класс рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), которые связывают гистамин в качестве основного эндогенного лиганда. Рецепторы гистамина вовлечены в целый ряд физиологических процессов связанных с развитием различных паталогических состояний. В частности, антагонисты Н1 и Н2 гистаминовых рецепторов широко используются при лечении аллергии и желудочно-кишечных расстройств (Br. J. Pharmacol. 2009 May; 157(1):24-33).

Рецепторы гистамина третьего типа были впервые обнаружены в 1983 году в головном мозге человека и ряда лабораторных животных (Nature 1983; 302(5911):832-837). Гистаминовые рецепторы третьего типа экспрессируются в областях мозга, которые имеют решающее значение для познания (кора головного мозга и гиппокамп) и регуляции циркадных ритмов (гипоталамус) (Expert Opin. Investig. Drugs 2004; 13(10): 1237-1248). Гистамин является высокоактивным агонистом НЗ-рецептора. Активация НЗ-рецепторов головного мозга под действием НЗ-агонистов регулирует высвобождение и синтез гистамина и ряда других нейротрансмиттеров, которые играют роль в регуляции внимания, импульсивности и потребления пищи. Поэтому антагонисты НЗ-рецептора в настоящее время изучаются в нескольких терапевтических областях, включая когнитивные расстройства и нарушения сна (Expert Opin. Investig. Drugs 2007; 16(7):967-985). Таким образом НЗ-рецепторы центральной нервной системы является привлекательной лекарственной мишенью как для научных исследований, так и для фармацевтической промышленности (Biochem. Pharmacol. 2007; 73(8): 1084-1096, Biochem. Pharmacol. 2006; 71(8): 1103-1113). Необходимо, однако, отметить, что воздействие на НЗ-рецепторы головного мозга может привести к ряду нежелательных побочных эффектов, таких как развитие депрессии, нарушения сна и т.д.

Позднее было обнаружено, что рецепторы гистамина третьего типа также экспрессируются в периферических тканях и локализуются на эпителии и нервах слизистой оболочки носа человека (Mol. Pharmacol. 1999; 55(6): 1101-1107). Это открытие позволило рассматривать периферические рецепторы гистамина третьего типа как перспективную мишень для терапии некоторых аллергических состояний и, в частности, аллергического ринита. Аллергическая реакция в назальной полости инициирует дегрануляцию тучных клеток и выделение гистамина, который в свою очередь воздействует на постсинаптические рецепторы Н1, вызывая экстравазацию Н1-мезонами, вазодилатацию и секрецию слизи. Кроме того, гистамин вызывает вазодилатацию путем активации пресинаптических рецепторов НЗ, расположенных на постганглионарных симпатических нейронах, что приводит к уменьшению высвобождения норадреналина, увеличению проницаемости сосудов, развитию отека и болевой симптоматики. Помимо этого, активация НЗ-рецепторов, расположенных на ноцицептивных сенсорных нервах индуцирует высвобождение вещества Р, что в свою очередь вызывает ринорею и заложенность носа (Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144:630-5; J. Pharmacol. Sci. 2008; 108:206-11).

В то время как экспрессия рецепторов гистамина третьего типа в периферических тканях ограничена эпителием и нервными окончаниями слизистой оболочки носа, рецепторы гистамина четвертого типа широко экспрессированны на поверхности клеток иммунной системы (Br. J. Pharmacol. 2009 May; 157(1):24-33.). Активация гистаминовых рецепторов четвертого типа модулирует миграцию эозинофилов (Br. J. Pharmacol. 2004 May; 142(1):161-71; Cytometry A. 2008; 73:299-304) и селективное привлечение тучных клеток (J. Invest. Dermatol. 2004 Jul; 123(1): 116-23; J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004; 309:404-413), что приводит к усилению опосредованного гистамином иммунного ответа и в конечном итоге к хроническому воспалению.

В различных моделях на животных, а также в исследованиях на здоровых добровольцах, было показано, что одновременная блокада периферических НЗ- и Н4-рецепторов может иметь положительный эффект для терапии аллергического ринита, а также других воспалительных заболеваний. Было показано, что интраназальное введение антагониста гистаминового рецептора четвертого типа вызывало значительное снижение назальной симптоматики заболевания и снижение уровня интерлейкина 4 (Int. Immunopharmacol. 2009 Jun; 9(6):734-8). Аналогичное интраназальное введение R-альфа-метилгистамина, агониста НЗ-рецептора, вызывает назальную блокаду у людей, которая снижается при местном применении антагониста НЗ рецептора тиоперидамида (Br. J. Pharmacol. 2005 Mar; 144(6):867-74). В *in vitro* исследованиях образцов ткани, взятых у свиней и людей, было показано, что R-альфа-метилгистамин вызывает вазодилатацию, уменьшая высвобождение вазоконстриктора норадреналина из носовых симпатических нервных окончаний (Eur. J. Pharmacol. 2004; 484:83-9; Eur. J. Pharmacol. 2002; 452:339-45). Важно отметить, что помимо подавления назальной симптоматики аллергического ринита, периферические антагонисты гистаминовых рецепторов четвертого типа могут эффективно подавлять гистамин-

индуцированный зуд (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014 Jul;350(1): 181-7.)

Несколько антагонистов гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа (H3-рецепторов и H4-рецепторов) были изучены в ходе клинических исследований для терапии аллергического ринита. Все три H3-антагониста показали эффективность в клинических исследованиях второй фазы для контроля симптоматики аллергического ринита. Однако, поскольку все три препарата обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать H3-рецепторы центральной нервной системы, все данные в отношении лекарственных кандидатов в большей или меньшей степени ассоциированы с развитием побочных эффектов. Кроме того, селективный антагонист H4 рецептора JNJ-777120 был эффективен в модели аллергического ринита на животных.

На сегодняшний день Тиоперамид является единственным двойным антагонистом H3- и H4-рецепторов, испытанный в ходе клинических исследований. Показано, что он проникает через гематоэнцефалический барьер и приводит к развитию побочных эффектов со стороны ЦНС. Таким образом, известные антагонисты H3-рецептора или не обладают заданной селективностью относительно H3- и H4-рецепторов, или проникают через гематоэнцефалический барьер и не подходят для клинической разработки лекарственных средств для терапии аллергического ринита.

Таким образом, на сегодняшний день не известно ни одного препарата, действующего как антагонист гистаминового рецептора третьего и четвертого типа, который бы применяли в терапии аллергических заболеваний человека. Поэтому сохраняется потребность в создании и внедрении в клинику новых эффективных лекарственных средств на основе антагонистов гистаминового рецептора третьего типа.

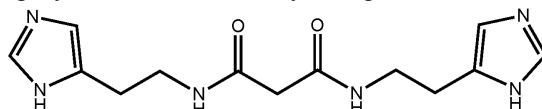
Данное изобретение касается применения химического соединения, обладающего эффективностью в подавлении активности гистаминовых рецепторов, в терапии аллергических заболеваний (таких как круглогодичный и персистирующий аллергический ринит), а также других заболеваний, связанных с избыточной стимуляцией гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа.

Раскрытие изобретения

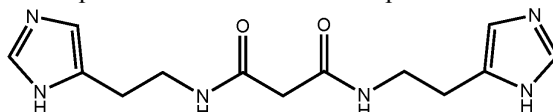
Задачей настоящего изобретения является разработка нового лекарственного средства, являющегося антагонистом гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, и эффективного для терапии зуда и аллергических заболеваний, предпочтительно для терапии круглогодичного и персистирующего аллергического ринита, а также других заболеваний, связанных с активностью гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа.

Техническим результатом данного изобретения является разработка и получение эффективного антагониста гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа, характеризующегося высокой активностью и фармакокинетическими характеристиками, позволяющими использовать данное соединение, в частности, при пероральном и интраназальном применении для терапии зуда и аллергических заболеваний, таких как круглогодичный и персистирующий аллергический ринит.

Указанный технический результат достигается путем применения соединения 1

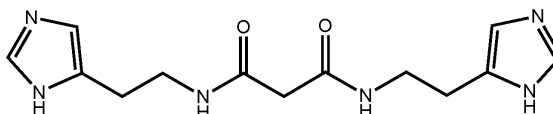


или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в качестве антагониста гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа. Объектом изобретения является применение соединения 1



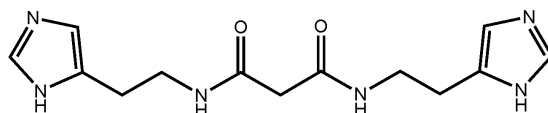
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа. Расстройство включает зуд или аллергические расстройства, в частности круглогодичный или персистирующий аллергический ринит.

Также объектом изобретения является способ предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества указанного субъекту соединения 1



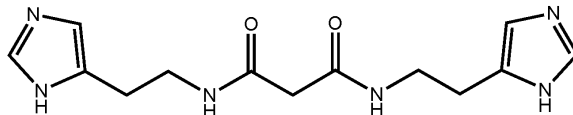
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

Также объектом изобретения является способ предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, включающей зуд и круглогодичный или персистирующий аллергический ринит у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1



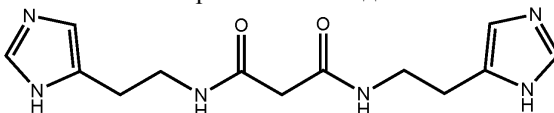
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

Также объектом изобретения является способ снижения избыточной активации гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа, включающий введение эффективного количества соединения 1



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

Также объектом изобретения является применение соединения 1



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, включающей зуд и круглогодичный или персистирующий аллергический ринит.

Соединение N,N'-бис(2-(1H-имидазол-5-ил)этил)малонамид известно и описано в заявке на изобретение RU 2013/116822.

Подробное раскрытие изобретения

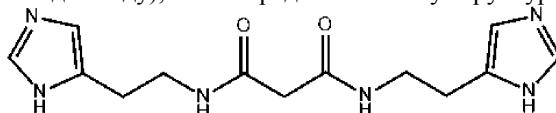
Получение соединения 1 описано в заявке на изобретение RU 2013/116822. В указанной патентной заявке описаны производные бисамидов дикарбоновых кислот, обладающие способностью к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов, а также их применение в качестве средства для профилактики и/или лечения вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, онкологических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, воспалительных заболеваний, диабета, геронтологических заболеваний, заболеваний, вызываемых токсинами микроорганизмов, а также алкоголизма, алкогольного цирроза печени, анемии, поздней порфирии, отравлений солями переходных металлов.

Автором настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что соединение I является антагонистом гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа. Применение соединения I перспективно для терапии зуда и аллергических заболеваний, в частности для терапии круглогодичного и персистирующего аллергического ринита.

Таким образом, соединение I может применяться для терапии зуда и аллергических заболеваний, таких, как круглогодичный и персистирующий аллергический ринит.

Термины и определения.

Термин "соединение I" относится к N,N'-бис(2-(1H-имидазол-5-ил)этил)малонамиду (N,N'-бис[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]пропандиамиду), также представленному структурной формулой



Термин "С", когда он используется со ссылкой на температуру, означает стоградусную шкалу или температурную шкалу Цельсия.

Термин "IC₅₀" означает концентрацию тестируемого соединения, при которой достигается полумаксимальное ингибирование фермента.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "соли" включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей могут служить соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромоводородная, фосфорная, серная и хлорная кислоты, или органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, янтарная, лимонная или малоновая кислоты, или полученные другими методами, используемыми в данной области, например, с помощью ионного обмена. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептанат, гексанат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурил сульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, полуфумарат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундеканат, валериат и подобные.

Термин "сольват" используется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например эта-

нола. Термин "гидрат" используется, когда указанным растворителем является вода.

Термин "вспомогательное вещество" означает любое фармацевтически приемлемое вещество неорганического или органического происхождения, входящее в состав лекарственного средства или используемое в процессе производства, изготовления лекарственного средства для придания ему необходимых физико-химических свойств.

Термины "лечение", "терапия" охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих, предпочтительно у человека, и включают: а) снижение, б) блокирование (приостановку) течения заболевания, в) облегчение тяжести заболевания, т.е. индукцию регрессии заболевания, г) реверсирование заболевания или состояния, к которому данный термин применяется, или одного или более симптомов данного заболевания или состояния.

Термин "профилактика", "предотвращение" охватывает устранение факторов риска, а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у млекопитающих, предпочтительно у человека, направленное на уменьшение вероятности возникновения клинических стадий заболевания. Пациенты для профилактической терапии отбираются на основе факторов, которые, на основании известных данных, влекут увеличение риска возникновения клинических стадий заболевания по сравнению с общим населением. К профилактической терапии относится, а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика. Первичная профилактика определяется как профилактическое лечение у пациентов, клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила. Вторичная профилактика - это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния заболевания.

Соединение I перспективно для лечения заболеваний, связанных активностью и в частности с избыточной стимуляцией гистаминового рецептора третьего типа и/или четвертного типа, в частности для терапии аллергических заболеваний, имеющих как системный, так и локальный характер, в том числе, связанных с различными заболеваниями или обусловленных длительным приемом некоторых лекарственных препаратов.

Способ терапевтического применения соединений.

Предмет данного изобретения также включает введение субъекту, нуждающемуся в соответствующем лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Под терапевтически эффективным количеством подразумевается такое количество соединения, вводимого или доставляемого пациенту, при котором у пациента с наибольшей вероятностью проявится желаемая реакция на лечение (профилактику). Точное требуемое количество может меняться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста, массы тела и общего состояния пациента, тяжести заболевания, методики введения препарата, выбранной схемы комбинированного лечения с другими препаратами и т.п.

Соединение I или фармацевтическая композиция, содержащая соединение I, могут быть введены в организм пациента в любом приемлемом количестве (предпочтительно, суточная доза действующего вещества составляет до 0,5 г на пациента в сутки, наиболее предпочтительно суточная доза составляет 5-50 мг/сутки) и любым путем введения (предпочтительно, пероральный путь введения), эффективным для лечения или профилактики заболевания.

После смешения лекарственного препарата с конкретным подходящим фармацевтически приемлемым носителем в желаемой дозировке, композиции, составляющие суть изобретения, могут быть введены в организм человека или других животных перорально, парентерально, местно и т.п.

Введение может осуществляться как разово, так и несколько раз в день, неделю (или любой другой временной интервал), или время от времени. Кроме того, соединение может вводиться в организм пациента ежедневно в течение определенного периода дней (например, 2-10 дней), а затем следует период без приема вещества (например, 1-30 дней).

В том случае, когда соединение (I) используется в составе компонентов режима комбинированной терапии, доза каждого из компонентов комбинированной терапии вводится в течение требуемого периода лечения. Соединения, являющиеся компонентами комбинированной терапии, могут вводить в организм пациента как одновременно, в виде дозировки, содержащей все компоненты, так и в виде индивидуальных дозировок компонентов.

Фармацевтические композиции.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соединение I (или пролекарственную форму или другое фармацевтически приемлемое производное, в частности, соль, гидрат или сольват) и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, адъювантов, растворителей и/или наполнителей, таких, которые могут быть введены в организм пациента совместно с соединением I, и которые не влияют на фармакологическую активность этого соединения, и являются нетоксичными при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения I.

Фармацевтические композиции, заявляемые в данном изобретении, содержат соединение I совместно с фармацевтически приемлемыми носителями, которые могут включать в себя любые растворители, разбавители, дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители и эмульгаторы, консерванты, вяжущие вещества, скользящие материалы и т.д., подходящие для конкретной формы дозирования. Материалы, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают, но не ограничиваются, моно- и олигосахаридами, а также их производными; же-

латин; тальк; эксципиенты, такие как какао-масло и воск для суппозиториев; масла, такие как арахисовое, хлопковое, сафроловое, кунжутное, оливковое, кукурузное и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор, раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы. Также в составе композиции могут быть другие нетоксичные совместимые скользкие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, пленкообразователи, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Предметом данного изобретения являются также лекарственные средства - класс фармацевтических композиций, состав которых оптимизирован для определенного пути введения в организм в терапевтически эффективной дозе, например, для введения в организм орально, местно, ингаляционно, например, в виде ингаляционного спрея, или внутрисосудистым способом, интраназально, подкожно, внутримышечно, а также инфузионным способом, в рекомендованных дозировках.

Лекарственные средства данного изобретения могут содержать составы, полученные методами использования липосом, методами микрокапсулирования, методами приготовления наноформ препарата, или другими методами, известными в фармацевтике.

При получении лекарственного средства, например в форме таблетки, активное начало смешивают с одним или несколькими фармацевтическими приемлемыми эксципиентами, такими как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, кремнезем, аравийская камедь, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза или аналогичные соединения.

Таблетки можно покрыть сахарозой, целлюлозным производным или другими веществами, подходящими для нанесения оболочки. Таблетки могут быть получены различными способами, такими как непосредственное сжатие, сухое или влажное гранулирование или горячее плавление в горячем состоянии.

Лекарственное средство в форме желатиновой капсулы можно получить, смешивая соединение I с другими компонентами и заполняя полученной смесью мягкие или твердые капсулы.

Для введения парентеральным путем используются водные суспензии, изотонические солевые растворы или стерильные растворы для инъекций, которые содержат фармакологически совместимые агенты, например пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Примеры фармацевтических композиций.

Соединение I может быть использовано для профилактики и/или лечения болезней человека, или животных в виде следующих составов (под "Веществом" понимается активный ингредиент в виде соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольват)

Таблетка I мг/таблетка

Вещество 2,0

Микрокристаллическая целлюлоза 73,2

Карбоксиметилкрахмал натрия 4,0

Магния стеарат 0,8

Таблетка II мг/таблетка

Вещество 10,0

Микрокристаллическая целлюлоза 366,0

Карбоксиметилкрахмал натрия 20,0

Магния стеарат 4,0

Таблетка III мг/таблетка

Вещество 20,0

Микрокристаллическая целлюлоза 732,0

Карбоксиметилкрахмал натрия 40,0

Магния стеарат 8,0

Таблетка IV мг/таблетка

Вещество 50

Лактоза Ph. Eur 223.75

Кроскармеллоза натрия 6,0

Кукурузный крахмал 15

Поливинилпироллидон (5% w/v паста) 2.25

Стеарат магния 3,0

Таблетка V мг/таблетка

Вещество 200

Лактоза Ph. Eur 182.75

Кроскармеллоза натрия 12,0

Кукурузный крахмал (5% w/v паста) 2.25
 Стеарат магния 3.0
 Капсула мг/капсула
 Вещество 10
 Лактоза Ph. Eur 488.5
 Магнезия 1.5
 Состав для инъекций I (50 мг/мл)
 Вещество 5.0% w/v
 1М раствор гидроксида натрия 15.0% w/v
 1М раствор соляной кислоты до pH 7.6
 Полиэтиленгликоль 400 4.5% w/v
 Вода для инъекций до 100%
 Мазь (мл)
 Вещество 40 мг
 Этанол 300 мкл
 Вода 300 мкл
 1-додecilазациклопентанон 50 мкл
 Пропиленгликоль до 1 мл
 Состав для интраназального введения I (мг/мл)
 Вещество 10,0
 Натрия цитрата дигидрат 3,823
 Лимонной кислоты моногидрат 0,609
 Глицерин 25,0
 Декстроза 5,5
 Бензиловый спирт 2,5
 Вода до 100%
 Состав для интраназального введения II (мг/мл)
 Вещество 10,0
 Натрия цитрата дигидрат 3,823
 Лимонной кислоты моногидрат 0,609
 Глицерин 25,0
 Декстроза 5,5
 Вода до 100%
 Состав для интраназального введения III (мг/мл)
 Вещество 10,0
 Натрия дигидрофосфата дигидрат 3,38
 Динатрия гидрофосфата дигидрат 2,08
 Глицерин 25,0
 Декстроза 5,5
 Бензиловый спирт 2,5
 Вода до 100%
 Состав для интраназального введения IV (мг/мл)
 Вещество 10,0
 Натрия дигидрофосфата дигидрат 3,38
 Динатрия гидрофосфата дигидрат 2,08
 Глицерин 25,0
 Декстроза 5,5
 Бензиловый спирт 2,5
 Вода до 100%

Данные составы могут быть приготовлены в соответствии со стандартными методиками. Таблетки (I)-(V) могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой с использованием, например, ацетат-фталата целлюлозы.

Применение соединения I в комбинированной терапии.

Несмотря на то что соединение I по изобретению может вводиться в качестве индивидуального активного ингредиента, его также можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими активными ингредиентами, в частности другой активный ингредиент может представлять собой антигистаминный препарат, кромогликат натрия, интраназальный глюкокортикоид, ипратропиум бромид, сосудосуживающее средство, антибиотик, нестероидный противовоспалительный препарат (НПВС) или дру-

гое противовоспалительное средство и т.д. При совместном приеме внутрь терапевтические агенты могут быть помещены в разные лекарственные формы, которые вводят одновременно или последовательно в разное время, либо терапевтические агенты могут быть объединены в одну лекарственную форму.

Фраза "комбинированная терапия" в отношении соединений данного изобретения в сочетании с другими фармацевтическими агентами, означает одновременный или последовательный прием всех агентов, который так или иначе обеспечит благоприятное воздействие сочетания лекарств. Совместное введение подразумевает, в частности, совместную доставку, например, в одной таблетке, капсуле, инъекции или в другой форме, имеющий фиксированное соотношение активных веществ, также как и одновременную доставку в нескольких, отдельных лекарственных формах для каждого соединения соответственно.

Таким образом, введение соединения I может быть осуществлено в сочетании с дополнительными методами лечения, известными специалистам в области профилактики и лечения соответствующих заболеваний, включающими применение антибактериальных и противовоспалительных препаратов, препаратов для подавления симптомов или побочных эффектов одного из лекарств.

Если лекарственная форма представляет собой фиксированную дозу, такая комбинация использует соединение данного изобретения в приемлемом дозовом диапазоне. Соединение I по данному изобретению также может быть введено в организм пациента последовательно с другими агентами, в том случае, когда комбинация этих препаратов невозможна. Изобретение не ограничено последовательностью введения; соединение I может быть введено в организм пациента совместно, до или после введения другого препарата.

Примеры

Получение соединения I.

Получение соединения I описано в заявке на изобретение RU 2013/116822. В той же заявке описана способность соединения I к комплексообразованию или хелатированию ионов металлов.

Характеристика биологической активности соединений по изобретению.

Биологическая активность соединения I была изучена в различных *in vitro* и *in vivo* экспериментах. В частности, при изучении активности соединения I в различных *in vitro* и *in vivo* моделях было показано ингибирующее действие соединения I в модели овальбумин-индуцированного аллергического ринита у морских свинок. Данное биологическая активность соединения I не может быть предсказана или объяснена на основе предшествующих знаний о способности соединения I к хелатированию ионов металлов.

Исследования биологической активности соединения I *in vitro*, позволили установить, что соединение I является антагонистом гистаминового рецептора третьего типа. По-видимому, активность соединения I в моделях аллергического ринита связана с действием на вышеуказанный рецептор.

Пример 1. Исследование влияния соединения I на активность гистаминового рецептора третьего типа.

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мкМ. Эффект определяли при 8 концентрациях тестируемого соединения, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки СНО, экспрессирующие гистаминовый рецептор человека третьего типа, которые после преинкубации с гистамином инкубировали с соединением I. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации cAMP методом флуоресцентной спектроскопии (Lim H.D. et al. (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther., 314: 1310-1321).

В результате исследования было установлено, что соединение I является антагонистом гистаминового рецептора третьего типа с $IC_{50}=20$ мкМ.

Пример 2. Исследование влияния соединения I на связывание радиоактивно меченного лиганда с гистаминовым рецептором третьего типа.

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 300 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 300 мкМ. Эффект определяли при 10 концентрациях тестируемого соединения, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки СНО, экспрессирующие гистаминовый рецептор человека третьего типа, которые после преинкубации с $[3H]N\alpha$ -метилгистамином (1 нМ), инкубировали с соединением I.

Активность соединения I определяли по концентрации вытесненного радиоактивно меченного лиганда (Lovenberg T.W. et al. (1999), Mol. Pharmacol., 55: 1101-1107).

В результате исследования было установлено, что соединение I связывается с гистаминовым рецептором третьего типа с $K_i=2.7$ мкМ.

Пример 3. Исследование влияния соединения I на связывание радиоактивно меченного лиганда с гистаминовым рецептором четвертого типа.

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 300 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 300 мкМ. Эффект определяли на 10 вариантах концентрации тестируемого соединения, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки НЕК-293, экспрессирующие гистаминовый рецептор человека четвертого типа, которые после преинкубации с $[3H]$ гистамином (10 нМ), инкубировали с соединением I. Ак-

тивность соединения I определяли по концентрации вытесненного радиоактивно меченного лиганда (Liu C. et al. (2001), J. Pharmacol. Exp. Ther., 299: 121-130).

В результате исследования было установлено, что соединение I связывается с гистаминовым рецептором четвертого типа с $K_i=16$ мкМ.

Пример 4. Исследование активности соединения I в модели овальбумин-индуцированного аллергического ринита у морских свинок.

Модель аллергического ринита реализовали по стандартной методике [Thakare V.N., Osama M.M., Naik S.R. Therapeutic potential of curcumin in experimentally induced allergic rhinitis in guinea pigs. Int Immunopharmacol. 2013. V. 17(1). P. 18-25]. Морских свинок (250-300 гр) иммунизировали 4-кратным (на 0, 7, 14 и 21 сутки) внутрибрюшинным введением смеси овальбумина (100 мкг/свинка) и гидроксида алюминия (5 мг/свинка), разведенных и суспендированных в физиологическом растворе. На 28-е сутки исследования раствор овальбумина (60 мг/мл) животным вводили интраназально по 20 мкл в каждую ноздрию. На 35-е сутки животным вводили раствор овальбумина (200 мкг/мл, 25 мкл) внутрикожно, предварительно выбрив участок кожи на спине. Подтверждением наличия сенсибилизации было формирование отека и покраснения в месте инъекции. На 42-е сутки исследования проводили интраназальное введение раствора овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздрия). С целью контроля формирования именно аллергического воспаления была сформирована группа ложноиммунизированных животных: на 0, 7, 14 и 21 сутки свинки получали раствор гидроксида алюминия (5 мг/свинка), на 28- и 35-е сутки - физ. раствор, на 42-е овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздрия). В табл. 1 представлены данные о клинических проявлениях патологии и количестве эозинофилов в лаваже у морских свинок на экспериментальной модели аллергического ринита при пероральном введении ($M \pm m$, $n=10$).

Таблица 1

Группы	Доза, мг/кг	Количество чихов	Количество почесываний носа	Количество эозинофилов в 1 мкл лаважа
Интактные	-	1,0 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 1,1	87,4 $\pm$ 14,0
Ложная иммунизация	-	4,1 $\pm$ 0,9*	10,5 $\pm$ 1,2*	601,6 $\pm$ 52,0*
Контроль	-	20,2 $\pm$ 1,8*#	29,6 $\pm$ 4,2*#	1985,0 $\pm$ 292,0*#
Соединение I	0.014	11,6 $\pm$ 1,4*#&	16,1 $\pm$ 2*#&	1300,5 $\pm$ 93,8*#&
	0.042	10,5 $\pm$ 1,2*#&	16,2 $\pm$ 2,7* &	1219,6 $\pm$ 159,4*#&
	0.14	8,3 $\pm$ 0,9*#&	13,3 $\pm$ 1,3* &	1141,5 $\pm$ 128,5*#&
	0.42	5,2 $\pm$ 0,6* &	16,2 $\pm$ 2,0*#&	1069,0 $\pm$ 139,4*#&
	1.4	6,9 $\pm$ 0,8*#&	14,4 $\pm$ 3,3* &	984,1 $\pm$ 111,0*#&
Примечания: * - отличие от интактной группы по t-критерию Стьюдента при $p<0,05$ # - отличие от группы ложной иммунизации по t-критерию Стьюдента при $p<0,05$. & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при $p<0,05$.				

Соединение I вводили животным внутрижелудочно за 48, 24 и 1 ч до интраназального введения овальбумина. В течение 2 ч после последнего введения овальбумина проводили оценку клинических проявлений ринита: подсчитывали количество чихов, почесываний носа. Кроме того, определяли количество эозинофилов в назальном лаваже.

Учет клинических проявлений аллергического ринита в течение 2 ч после последнего интраназального введения овальбумина животным показал выраженное увеличение у экспериментальных животных количества чихов и почесываний носа, что свидетельствует о корректности реализованной модели аллергического ринита. Внутрижелудочное введение соединения I снижало количество клинических проявлений ринита и приток эозинофилов в назальную полость (табл. 1). Полученные результаты дают основание заключить, что соединение I при пероральном введении оказывает выраженный терапевтический эффект при аллергическом рините.

Пример 5. Исследование активности 1% раствора соединения I при назальном введении морским свинкам на модели аллергического ринита.

Модель аллергического ринита реализовали по стандартной методике [Thakare V.N., Osama M.M., Naik S.R. Therapeutic potential of curcumin in experimentally induced allergic rhinitis in guinea pigs. Int Immunopharmacol. 2013. V. 17(1). P. 18-25]. Морских свинок (250-300 гр) иммунизировали 4-кратным (на 0, 7, 14 и 21 сутки) внутрибрюшинным введением смеси овальбумина (100 мкг/свинка) и гидроксида аллю-

миния (5 мг/свинка), разведенных и суспендированных в физиологическом растворе. На 28-е сутки исследования раствор овальбумина (60 мг/мл) животным вводили интраназально по 20 мкл в каждую ноздрию. На 35-е сутки животным вводили раствор овальбумина (200 мкг/мл, 25 мкл) внутривенно, предварительно выбрив участок кожи на спине. Подтверждением наличия сенсибилизации было формирование отека и покраснения в месте инъекции. На 42-е сутки исследования проводили интраназальное введение раствора овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздрия). С целью контроля формирования именно аллергического воспаления была сформирована группа ложноиммунизированных животных: на 0, 7, 14 и 21 сутки свинки получали раствор гидроксида алюминия (5 мг/свинка), на 28-е и 35-е сутки - физ. раствор, на 42-е овальбумина (60 мг/мл, 20 мкл/ноздрия).

1% раствор соединения I вводили животным интраназально однократно за 1 ч или за 3 ч до интраназального введения овальбумина в объеме 10 мкл/ноздрия. В течение 2 ч после последнего введения овальбумина проводили оценку клинических проявлений ринита: подсчитывали количество чихов, почесываний носа. Кроме того, определяли количество эозинофилов в назальном лаваже.

В табл. 2 продемонстрированы клинические проявления патологии и количество эозинофилов в лаваже у морских свинок на экспериментальной модели аллергического ринита при назальном введении Соединения I ($M \pm m$, $n=10$).

Таблица 2

Группы	Режим введения Соединения I	Количество чихов	Количество почесываний носа	Количество эозинофилов в 1 мкл лаважа
Интактные		3,9±1,0	5,6±1,3	198,8±59,9
Ложная иммунизация		7,4±0,8*	22,5±4,6*	497,1±112,8*
Контроль	Однократно, интраназально, за 1 ч до последнего интраназального введения овальбумина	16,3±1,4*#	40,8±3,5*#	2700,4±539,0*#
Соединение I (1% раствор)		3,1±1,2 #&	14,5±4,4 &	1416,9±126,8*#&
Контроль	Однократно, интраназально, за 3 ч до последнего интраназального введения овальбумина	17,2±1,2*#	37,2±3,3*#	2560,5±306,6*
Соединение I (1% раствор)		3,9±1,5 &	10,7±2,1 #&	1490,1±241,0*#&
Примечания: * - отличие от интактной группы по t-критерию Стьюдента при p<0,05 # - отличие от группы ложной иммунизации по t-критерию Стьюдента при p<0,05. & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05				

Учет клинических проявлений аллергического ринита в течение 2 ч после последнего интраназального введения овальбумина животным показал выраженное увеличение у экспериментальных животных количества чихов и почесываний носа, что свидетельствует о корректности реализованной модели аллергического ринита. Интраназальное введение 1% раствора соединения I снижало количество клинических проявлений ринита и приток эозинофилов в назальную полость (табл. 2). Терапевтический эффект в равной степени проявлялся при обоих режимах введения 1% раствора соединения I: при однократном введении за 1 ч до последнего интраназального введения овальбумина и при однократном введении за 3 ч до последнего интраназального введения овальбумина.

Полученные результаты дают основание заключить, что соединение I оказывает выраженный терапевтический эффект при аллергическом рините. Длительность терапевтического эффекта составляет не менее 3 ч.

Пример 6. Исследование активности 1% раствора соединения I при назальном введении на модели гистамин-индуцированной заложенности носа у морских свинок.

Модель гистамин-индуцированной заложенности носа у морских свинок реализовали по стандартной методике [Slack R.J.1, Russell L.J., Hall D.A., Luttmann M.A., Ford A.J., Saunders K.A., Hodgson S.T., Connor H.E., Browning C., Clark K.L. Pharmacological characterization of GSK1004723, a novel, long-acting antagonist at histamine H(1) and H(3) receptors.//Br. J. Pharmacol. 2011. V. 164(6). P. 1627-1641]. Морских свинок наркотизировали, выделяли трахею и вставляли через нее канюлю в носоглотку. Канюлю подсоединяли к датчику давления и аппарату искусственного дыхания (Ugo Basile). Ингаляровали раствор гистамина с концентрацией 0.2% в течение 3 мин. В течение 15 мин после окончания ингалирования раствора гистамина оценивали сопротивление воздушному потоку в носовых ходах. Соединение I вводили морским свинкам однократно интраназально в виде 1% раствора (10 мкл/ноздрия) за 1 и 4 ч до начала ингаляции гистамина. Для объективной оценки был введен интегральный показатель - площадь под кривой (AUC), характеризующий сопротивление воздушному потоку в носовых ходах на временных точках - 0-15 мин.

В табл. 3 приведены результаты исследования сопротивления потоку воздуха в носовых ходах у морских свинок на экспериментальной модели гистамин-индуцированной заложенности носа при назальном введении, см $H_2O \times c$, AUC($M \pm m$).

Таблица 3

Группы	Режим введения	Количество животных в группе	Сопротивление в носовых ходах, AUC
Интактные		30	164,47±13,87
Контроль		30	467,94±38,4*
Соединение I (1% раствор)	Однократно, интраназально за 1 ч до ингаляции гистамина	30	317,95±24,49*&
Интактные		20	155,74±23,58
Контроль		20	479,75±46,28*
Соединение I (1% раствор)	Однократно, интраназально за 4 ч до ингаляции гистамина	20	281,75±52,44*&
Примечания: * - отличие от интактной группы по t-критерию Стьюдента при p<0,05 & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.			

Однократное интраназальное введение 1% раствора соединения I морским свинкам на модели гистамин-индуцированной заложенности носа существенно снизило сопротивление потоку воздуха в носовых ходах (табл. 3). Терапевтический эффект проявлялся при обоих режимах введения 1% раствора соединения I: при введении за 1 ч до ингаляции гистамина и при введении за 4 ч до ингаляции гистамина.

Полученные результаты дают основание заключить, что 1% раствор соединения I оказывает выраженный терапевтический эффект на модели гистамин-индуцированной заложенности носа у морских свинок. Длительность терапевтического эффекта составляет не менее 4 ч.

Пример 7. Исследование активности 1% раствора соединения I при назальном введении на модели гистамин-индуцированной заложенности носа у собак.

Модель гистамин-индуцированной заложенности носа у собак реализовали по стандартной методике [Tiniakov R.L., Tiniakova O.P., McLeod R.L., Hey J.A., Yeates D.B. Canine model of nasal congestion and allergic rhinitis.//J. Appl. Physiol. 2003. V. 94(5). P. 1821-1828]. Собакам породы Бигль в носовую полость впрыскивали 5% раствор гистамина в объеме 250 мкл/ноздри. До введения гистамина, через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 мин после введения гистамина с помощью ринометра производили измерение объема носовой полости правой и левой ноздри. Было проведено 5 экспериментов, в которых соединение I вводили интраназально однократно в виде 1% раствора в объеме 50 мкл на разных временных сроках: 1) через 5 минут после введения гистамина; 2) прямо перед введением гистамина; 3) за 3 ч до введения гистамина; 4) за 6 ч до введения гистамина; 5) за 8 ч до введения гистамина.

Результаты проведенного исследования показали, что ингаляция 5% раствора гистамина собакам снижает объем носовой полости ноздрей животных. Однократное интраназальное введение 1% раствора Соединения I выражено дозозависимо увеличило сниженный объем носовой полости ноздрей собак. В табл.4 был измерен объем носовой полости правой и левой ноздри у собак на экспериментальной модели гистамин-индуцированной заложенности носа при назальном введении, см³ (M±m, n=9). Скорость наступления терапевтического эффекта введения соединения I составила не более 5 мин, длительность терапевтического эффекта была не менее 8 ч.

Таким образом, соединение I при интраназальном пути введения является сильным деконгестантом с высокой скоростью наступления эффекта и продолжительностью действия не менее 8 ч.

Таблица 4

Группа	Введение препарата	До введения гистамина		Время после введения гистамина, минуты							
				5		10		15		20	
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря
Контроль	через 5 минут после введения гистамина	4,6±0,1	4,5±0,1	2,4±0,1\$	2,8±0,2\$	2,1±0,2\$	2,3±0,2\$	1,7±0,1\$	1,5±0,1\$	1,6±0,2\$	1,8±0,1\$
Соединение I (1% раствор)		3,9±0,4	3,8±0,3	4,2±0,4&\$	4,8±0,1&\$	4,3±0,2&	4,7±0,2&\$	4,6±0,5	4,6±0,3&	4,2±0,2&	4,6±0,4
Контроль	прямо перед введением гистамина	4,1±0,2	4,2±0,1	2,7±0,2\$	2,5±0,2\$	2,0±0,2\$	2,0±0,2\$	1,3±0,1\$	1,3±0,1\$	1,6±0,1\$	1,5±0,1\$
Соединение I (1% раствор)		3,6±0,2	3,9±0,5	3,2±0,1&	3,4±0,1&	2,8±0,1&\$	2,7±0,1&\$	3,2±0,3&	3,4±0,3&	3,4±0,2&	3,3±0,1&
Контроль	за 3 ч до введения гистамина	5,1±0,3	5,2±0,2	2,8±0,3\$	2,6±0,3\$	2,6±0,4\$	2,7±0,4\$	1,6±0,2\$	1,8±0,2\$	1,2±0,1\$	1,3±0,1\$
Соединение I (1% раствор)		4,8±0,2	4,9±0,2	2,4±0,3\$	2,2±0,3\$	2,9±0,3\$	3,3±0,4\$	2,7±0,4&\$	2,8±0,4&\$	2,2±0,2&\$	2,1±0,2&\$
Контроль	за 6 ч до введения гистамина	4,5±0,2	4,4±0,2	2,9±0,3\$	2,8±0,3\$	2,5±0,2\$	2,4±0,2\$	1,9±0,3\$	1,9±0,2\$	0,9±0,2\$	0,9±0,2\$
Соединение I (1% раствор)		4,5±0,2	4,1±0,2	3,6±0,2\$	3,4±0,2\$	3,8±0,2&\$	4±0,3&\$	3,9±0,5&	3,5±0,2&\$	3,7±0,1&\$	3,6±0,2&\$
Контроль	за 8 ч до введения гистамина	4,2±0,1	4,3±0,1	2,6±0,1\$	2,9±0,2\$	2,4±0,2\$	2,3±0,1\$	1,4±0,1\$	1,2±0,1\$	0,8±0,1\$	0,9±0,2\$
Соединение I (1% раствор)		4,5±0,1	4,1±0,1	3,0±0,2\$	2,8±0,2\$	2,9±0,1&\$	2,8±0,2&\$	2,0±0,1&\$	1,9±0,2&\$	1,7±0,1&\$	1,8±0,2&\$
Группа	Введение препарата	Время после введения гистамина, минуты									
		30		40		50		60			
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря		
Контроль	через 5 минут после введения гистамина	2,5±0,1\$	2,2±0,2\$	3,4±0,2\$	3,5±0,2\$	3,3±0,1\$	3,6±0,1\$	3,5±0,2\$	3,3±0,1\$		
Соединение I (1% раствор)		4,6±0,1&	4,9±0,2&\$	4,5±0,3&	4,8±0,4&	4,4±0,2&	4,1±0,4	5,2±0,5&	5,2±0,3&\$		
Контроль	прямо перед введением гистамина	2,1±0,1\$	2,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,5±0,2\$	3,9±0,1	3,4±0,1\$	3,8±0,1\$		
Соединение I (1% раствор)		3,1±0,2&	3,2±0,0&	4,1±0,3	4,0±0,1&	3,4±0,4	3,4±0,1	3,2±0,2	3,6±0,3		
Контроль	за 3 ч до введения гистамина	2,1±0,3\$	2,2±0,2\$	2,8±0,3\$	2,7±0,4\$	3,2±0,2\$	3,3±0,3	5,1±0,3	5,1±0,1		
Соединение I (1% раствор)		2,9±0,2&\$	3,0±0,1&\$	3,6±0,1&\$	3,6±0,1&\$	2,8±0,2\$	2,7±0,2\$	5,0±0,2	5,2±0,3		
Контроль	за 6 ч до введения гистамина	2,9±0,1\$	3,0±0,1\$	3,4±0,2\$	3,5±0,2\$	3,5±0,3\$	3,6±0,3\$	3,7±0,3	3,8±0,3		
Соединение I (1% раствор)		4,3±0,2&	3,8±0,1&\$	3,3±0,1\$	3,8±0,2\$	3,9±0,1\$	4,2±0,2	4,0±0,0	4,5±0,3\$		
Контроль	за 8 ч до введения гистамина	1,9±0,2\$	2,0±0,1\$	3,5±0,1\$	3,5±0,1\$	3,6±0,1	3,5±0,1\$	3,9±0,2	3,7±0,2\$		
Соединение I (1% раствор)		2,7±0,2&\$	2,5±0,2&\$	3,6±0,2\$	3,5±0,2\$	3,7±0,1	3,7±0,2	4,1±0,2	4±0,2\$		
Примечания:											
\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05											
& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.											

Таблица 5

Группа	Доза, мг/кг	До введения гистамина		Время после введения гистамина, минуты							
				5		10		15		20	
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря
Контроль		4,4±0,2	4,4±0,2	3,0±0,2\$	2,9±0,2\$	2,2±0,2\$	2,0±0,2\$	1,9±0,1\$	1,8±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$
Соединение I	0.005	4,3±0,3	4,6±0,3	3,5±0,2\$	3,4±0,1\$	2,6±0,2\$	2,5±0,2\$	2,2±0,2 \$	2,1±0,2\$	1,9±0,3	2,0±0,2 \$
	0.05	4,3±0,2	4,2±0,2	3,4±0,1\$	3,3±0,2\$	2,5±0,1\$	2,4±0,2\$	2,8±0,1&\$	2,6±0,2&\$	3,3±0,1&\$	3,3±0,3&\$
	0.54	4,5±0,1	4,5±0,3	2,9±0,1\$	3,0±0,2\$	2,6±0,1\$	2,5±0,1\$	3,7±0,3&\$	3,8±0,1&\$	3,8±0,2&\$	3,7±0,1&\$
Примечания: \$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05 & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.											
Группа	Доза, мг/кг	Время после введения гистамина, минуты									
		30		40		50		60			
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря
Контроль		2,1±0,1\$	2,2±0,2\$	3,5±0,1\$	3,3±0,1\$	3,6±0,1\$	3,4±0,2\$	4,0±0,1		3,9±0,2	
Соединение I	0.005	2,5±0,1&\$	2,8±0,2&\$	3,9±0,1&	3,8±0,2&	3,9±0,1&	4,0±0,2&	4,0±0,1		3,5±0,1\$	
	0.05	4,1±0,1&	3,8±0,1&	4,2±0,3&	4,2±0,2&	4,2±0,1&	4,5±0,1&	4,3±0,1		4,5±0,3	
	0.54	3,8±0,1&\$	3,8±0,2&\$	4,2±0,3&	4,2±0,3&	3,9±0,2 \$	4,0±0,3	4,0±0,1 \$		4,2±0,3	
Примечания: \$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05 & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.											

Таблица 6. Объем носовой полости правой и левой ноздри у собак на экспериментальной модели гистамин-индуцированной заложенности носа при пероральном введении за 1 ч до введения гистамина, см³ (M±m, n=9)

Группа	Доза, мг/кг	До введения гистамина		Время после введения гистамина, минуты							
				5		10		15		20	
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря
Контроль		4,2±0,2	4,1±0,1	3,4±0,4	3,3±0,1\$	2,3±0,2\$	2,2±0,3\$	1,9±0,2\$	1,6±0,2\$	1,6±0,2\$	1,4±0,2\$
Соединение I	0.005	3,9±0,2	4,3±0,2	3,1±0,2\$	3,1±0,5\$	2,4±0,4 \$	2,1±0,1 \$	2,2±0,2\$	2,8±0,5\$	2,3±0,1&\$	2,6±0,4\$
	0.05	4,0±0,3	4,2±0,2	2,8±0,1\$	2,8±0,3\$	3,1±0,2&\$	3,5±0,2&\$	3,1±0,1&\$	2,6±0,2\$	2,5±0,1&\$	2,5±0,1&\$
	0.54	4,1±0,1	4,4±0,1	2,6±0,1\$	3,0±0,4\$	3,4±0,1&\$	3,0±0,2&\$	2,5±0,2\$	3,0±0,2&\$	2,5±0,2&\$	2,8±0,3&\$
Примечания: \$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05 & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.											
Группа	Доза, мг/кг	Время после введения гистамина, минуты									
		30		40		50		60			
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря
Контроль		2,4±0,2\$	2,5±0,3\$	3,0±0,2\$	3,0±0,1\$	3,4±0,2\$	3,1±0,2\$	3,2±0,1\$		3,2±0,2\$	
Соединение I	0.005	2,0±0,2\$	3,0±0,5 \$	3,6±0,2	3,4±0,2 \$	3,3±0,2\$	3,7±0,2&\$	3,4±0,1\$		3,5±0,2\$	
	0.05	3,6±0,2&	3,5±0,3&	3,7±0,3&	3,7±0,2&	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$		3,5±0,1\$	
	0.54	3,8±0,2&	3,6±0,2&\$	3,6±0,1&\$	3,6±0,2&\$	3,3±0,3\$	3,4±0,1\$	3,3±0,2\$		3,2±0,2\$	
Примечания: \$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05 & - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.											

Таблица 7. Объем носовой полости правой и левой ноздри у собак на экспериментальной модели гистамин-индуцированной заложенности носа при пероральном введении за 6 ч до введения гистамина, см³ (M±m, n=9)

Группа	Доза, мг/кг	До введения гистамина		Время после введения гистамина, минуты							
				5		10		15		20	
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря
Контроль		4,4±0,1	4,5±0,1	2,5±0,1\$	2,4±0,2\$	2,2±0,2\$	2,2±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$	1,4±0,1\$	1,4±0,1\$
Соединение I	0.005	4,4±0,1	4,4±0,2	2,0±0,3\$	2,1±0,3\$	1,9±0,1\$	2,0±0,1\$	2,4±0,2&\$	2,4±0,1&\$	3,2±0,2&\$	3,2±0,2&\$
	0.05	4,2±0,2	4,1±0,1	2,2±0,1\$	2,2±0,2\$	2,4±0,2\$	2,3±0,2\$	2,0±0,2&\$	2,0±0,1&\$	3,3±0,1&\$	3,2±0,2&\$
	0.54	4,1±0,2	4,1±0,2	2,7±0,2\$	2,7±0,3\$	2,8±0,2&\$	2,8±0,2&\$	2,8±0,1&\$	2,8±0,2&\$	3,4±0,1&\$	3,5±0,1&\$
Примечания:											
\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05											
& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.											

Группа	Доза, мг/кг	Время после введения гистамина, минуты							
		30		40		50		60	
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря
Контроль		2,0±0,2\$	2,0±0,2\$	3,2±0,2\$	3,2±0,2\$	3,1±0,1\$	3,2±0,1\$	3,3±0,1\$	3,3±0,1\$
Соединение I	0.005	3,3±0,1&\$	3,4±0,1&\$	3,3±0,2\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,5±0,2\$	3,6±0,2\$	3,4±0,2\$
	0.05	3,4±0,2&\$	3,4±0,1&\$	3,1±0,1\$	3,1±0,1\$	3,4±0,1\$	3,4±0,1\$	3,6±0,1\$	3,5±0,1\$
	0.54	3,5±0,2&\$	3,4±0,1&\$	3,5±0,1\$	3,5±0,1\$	2,9±0,1\$	2,9±0,2\$	2,9±0,1\$	3,0±0,1\$
Примечания:									
\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05									
& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.									

Таблица 8. Объем носовой полости правой и левой ноздри у собак на экспериментальной модели гистамин-индуцированной заложенности носа при пероральном введении в течение 14 дней, см³ (M±m, n=9)

Группа	Доза, мг/кг	До введения гистамина		Время после введения гистамина, минуты							
				5		10		15		20	
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря
Контроль		4,4±0,1	4,5±0,2	2,7±0,3\$	2,7±0,2\$	2,5±0,2\$	2,6±0,1\$	1,7±0,2\$	1,7±0,1\$	1,5±0,1\$	1,5±0,1\$
Соединение I	0.13	4,5±0,1	4,5±0,1	2,7±0,2\$	2,7±0,2\$	3,2±0,2*\$	3,3±0,2*\$	2,5±0,2*\$	2,5±0,1*\$	2,4±0,2*\$	2,4±0,2*\$
	0.27	4,5±0,2	4,5±0,1	2,8±0,2\$	2,7±0,2\$	3,6±0,2*\$	3,6±0,2*\$	2,8±0,3*\$	2,8±0,2*\$	2,7±0,1*\$	2,7±0,2*\$
	0.54	4,4±0,1	4,2±0,1	3,1±0,3\$	2,7±0,2\$	3,4±0,2*\$	3,4±0,1*\$	2,6±0,1*\$	2,6±0,1*\$	2,5±0,2*\$	2,5±0,2*\$
Примечания:											
\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05											
& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.											

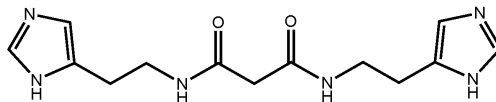
Группа	Доза, мг/кг	Время после введения гистамина, минуты							
		30		40		50		60	
		Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря	Левая ноздря	Правая ноздря
Контроль		2,5±0,2\$	2,5±0,2\$	3,2±0,1\$	3,2±0,1\$	3,5±0,2\$	3,4±0,1\$	3,6±0,2\$	3,6±0,2\$
Соединение I	0.13	3,2±0,2*\$	3,2±0,2*\$	3,6±0,2*\$	3,6±0,2\$	3,7±0,2\$	3,7±0,2\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$
	0.27	3,3±0,2*\$	3,3±0,1*\$	3,8±0,2*\$	3,8±0,2*\$	3,7±0,1\$	3,7±0,1\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$
	0.54	3,5±0,1*\$	3,5±0,2*\$	3,7±0,1*\$	3,7±0,2*\$	3,7±0,1\$	3,7±0,2\$	3,8±0,1\$	3,8±0,1\$
Примечания:									
\$ - отличие от фона по t-критерию Стьюдента при p<0,05									
& - отличие от группы контроля по t-критерию Стьюдента при p<0,05.									

Несмотря на то что изобретение описано со ссылкой на раскрываемые варианты воплощения, для специалистов в данной области должно быть очевидно, что конкретные подробно описанные экспери-

менты приведены лишь в целях иллюстрирования настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем изобретения. Должно быть понятно, что возможно осуществление различных модификаций без отступления от сути изобретения.

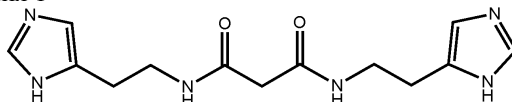
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения 1



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в качестве антагониста гистаминовых рецепторов третьего и четвертого типа.

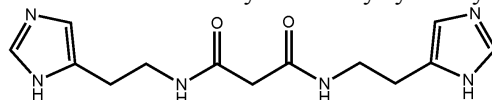
2. Применение соединения 1



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа.

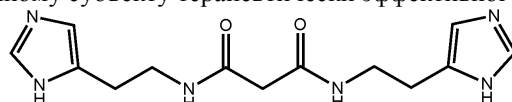
3. Применение по п.2, где расстройство включает зуд или аллергические расстройства, в частности круглогодичный или персистирующий аллергический ринит.

4. Способ предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества указанному субъекту соединения 1



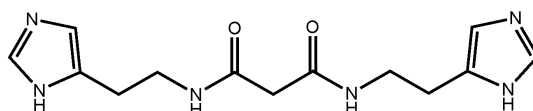
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

5. Способ предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, включающей зуд и круглогодичный или персистирующий аллергический ринит у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1



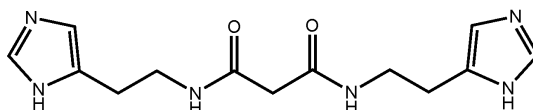
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

6. Способ снижения избыточной активации гистаминовых рецепторов третьего и/или четвертого типа, включающий введение эффективного количества соединения 1



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

7. Применение соединения 1



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, включающей зуд и круглогодичный или персистирующий аллергический ринит.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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